

C3 p.11157T 変異を有する aHUS 家系に関する研究

研究分担者 和田 英夫 三重大学 医学部臨床検査医学 准教授

研究要旨

三重大学を受診した C3 p.11157T 変異を有する非定型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 10 家系について検討した。生命予後は良く、腎透析移行例は 20%であったが、高頻度に再発した。ADAMTS 値は 20%以上あり、滋賀トキシン産生病原性大腸菌の感染は見られず、一般的検査値は他の血栓性微小血管障害 (TMA) と大きな差は見られなかった。血漿交換などの従来の TMA 治療法にも反応し、エクリツマブは著効を示した。約半数でエクリツマブからの離脱が可能であったが、一部の症例で継続投与が必要であった。

A. 研究目的

非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS) は、補体制御系の遺伝子異常などにより起こる血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy; TMA) である。原因となる遺伝子異常については、補体 Factor H (complement factor H; CFH)、FH Related 1, R3 (CFHR1/3)、Membrane cofactor protein (MCP)、Factor I (CFI)、Factor B (CFB)、complement C3 (C3)、トロンボモジュリンならびに Diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) などが報告されている。欧米では、CFH の異常は全 aHUS の 20~30% と最も頻度が多く、予後が悪いことが報告されている。CFHR1/3 異常では抗 CFH 抗体が生じ、aHUS を発症するとされている。MCP の異常は軽症であり、C3 の異常は比較的予後が悪いとされている。欧米では CFH 異常の患者が多いためか、aHUS 患者の 79% は症状の発現から 3 年以内に慢性腎不全/透析施行、または死亡に進行し、予後の悪い病態といわれている。C3 変異があると C3b の不活化が起こらず、C3 変異が原因の aHUS 頻度は、欧米では 5~10% であるが、本邦では約 43% と著しく高い。こ

の原因としては、三重県で C3 p.11157T 変異を有する aHUS が 10 家系報告されているのが影響していると考えられる。本研究では、自験例 C3 p.11157T 変異による aHUS の病態について述べる。

B. 研究方法

三重大学を受診した C3 p.11157T 変異を有する aHUS が 10 家系について、病態、予後、検査成績、遺伝子解析結果などを検討した。なお、補体制御系の遺伝子解析は、国立循環器病センター宮田敏行先生にお願いした。

C. 研究結果

表1に、三重大学における C3 p.11157T 変異を含む aHUS 患者の臨床病態を示す。発症年齢は 1 歳から 70 歳までで、多様であるが、小児での発症が多く、性差はない。生命予後はよく、15 例全員が生存している。腎機能に関しては、3 例に透析を行い、2 例が慢性透析に移行しているが、80% の症例で腎機能はほぼ維持されている。中枢神経症状を示す症例は少ないが、殆どの症例が腎障害を呈した。誘因としては、感染症ならびにワクチンの接種が高頻度に認

められた。

遺伝子検査では、12例がC3 p.I1157T変異ヘテロ接合体で、1例がホモ接合体であったが、ホモ接合体例が重篤なわけではなかった。ADAMTS活性値は20%以上あり、滋賀トキシン産生病原性大腸菌の感染は見られず、血小板数は全例4.0万/ μ l以下で、ヘモグロビン値は早期治療例以外では8.0g/dL以下であった。クレアチニン値は、1例を除いて増加し、LDHならびに総ビリルビン値は全例で増加した(表2)。すべての症例で、ADAMTS13値は20%以上であり、血小板膜糖蛋白GPVIは高値を示し、C5b-9も高値を示した。

aHUSの治療は、最初は輸液、ステロイド、血漿輸注、血漿交換などが行われた。血漿交換などで比較的簡単に寛解に入るが、多くの症例で複数回再発をした。エクリツマブを使用した5例では著効を示し、1~2週間以内に検査値はほぼ改善を示した。なお、C3 p.I1157T変異によるaHUSは比較的予後が良かったが、C3変異によるaHUS全体の予後が良いわけではない。

D. 考察

C3 p.I1157T変異によるaHUS症例の検討では、比較的予後が良かったが、再発例が多くみられた。本遺伝子異常によるaHUSの診断には、遺伝子診断が必須であった。ソリリスは著効を示し、半数の症例で離脱が可能だったが、一部の症例で継続投与が必要な症例がみられた。

E. 結論

C3 p.I1157T変異によるaHUS症例の診断には遺伝子診断が必須であった。生命予後は良かったが、難治例も見られた

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Katayama N.: The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 2016; 103: 173-179
- 2) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Sugimoto K, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H, Katayama N.: The valuable diagnosis of DIC and pre-DIC and prediction of a poor outcome by the evaluation of diagnostic criteria for DIC in patients with hematopoietic injury established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Res.* 2016; 147:80-84
- 3) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N: Evaluation of the Diagnostic Criteria for the Basic Type of DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Oct 11
- 4) Aota T, Wada H, Yamashita Y,

- Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Jun 14
- 5) Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D.: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016; 20: 287.
- 6) Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.: Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2016; 145:46-50
- 7) Squizzato A, Hunt BJ, Gary T, Kinasevitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, Angelo AD, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation-An international consensus, *Thromb Haemost*, 2016;115: 896-904
- 8) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016 Sep 28;14:42. Review.
- 9) Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M, Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost*. 2016; 116: 356-68
- 10) Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y: Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation" *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38: e137-9
- 11) Nakajima H, Dohi K, Tanabe M, Nakamura A, Kanemitsu S, Wada H, Yamada N, Nobori T, Shinpo H, Ito M: Infective Endocarditis Caused by Pantone-Valentine Leukocidin-producing Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

- Identified by the Broad-range PCR Method. Intern Med. 2016; 55: 1871-5
- 12) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Intern Med. 2016; 55: 589-95.
- 13) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 Jan 11.
- 14) Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. Int J Hematol 2016;103:554-559
- 15) Ikejiri M, Wada H, Kamimoto Y, Nakatani K, Ikeda T: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 Apr 20.
- 16) Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, Matsuda A, Ogihara Y, Matsumoto T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Ito M.: High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. Int J Hematol. 2016 Oct 20.
- 17) Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Fibrin related markers for diagnosing acute or chronic venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. Int J Hematol, 2016;103: 560-566
- 18) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y, Suzuki K, Katayama N.: Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH: comment. J Thromb Haemost. 2016; 14: 1314-5
- 19) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-

analysis of randomized controlled trials: comment. J Thromb Haemost. 2016; 14:2308-9

- 20) Wada H, Matsumoto T, Fujimoto N, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: comment. J Thromb Haemost. 2016 14: 2315-6

2. 学会発表

Symposium

- 1) Wada H: Diagnosis and treatment of DIC. The 33rd World Congress of Internal Medicine, WCIM Bali 2016, Bali, Indonesia, August 22-25, 2016
- 2) 和田英夫: 止血系マーカーによる過凝固(前血栓)状態の検討、第5回プロテインS研究会シンポジウム、第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良春日野国際フォーラム、2016年6月16-18日
- 3) 和田英夫: 悪性腫瘍と静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍に合併する血栓止血異

常、第17回日本検査血液学会、福岡国際会議場、2016年8月6日~7日

- 4) Wada H: Guide for managing TTP and aHUS. シンポジウム7 血栓止血領域の診療ガイド、第78回日本血液学会学術集会、10/13-15/2016、パシフィコ横浜+

Luncheon Seminar

- 5) Wada H: Monitoring the hemostatic state in orthopedic surgery patients using fibrin related markers. Fibrin related markers in clinical practice. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Taipei International Convention Center (TICC), 10/6-9, 2016

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

表 1 三重大で経験した C3:p. I1157T 変異を含む aHUS 例

	年齢	性	初発 年齢	再発 回数	予後	腎 障害	透析	中枢神 経症状	誘発因子
I-1	41	F	6	6	生存	有	ND	有	感冒
I-2	71	F	20	2	生存	有	ND	無	
II	39	F	5	8	生存	有	ND	無	インフルエンザ・ 感冒
III	15	M	1	2	生存	有	離脱	無	感冒・細菌感染
IV-1	39	M	2	7	生存	有	透析		感冒・細菌感染
IV-2	72	M	70	0	生存	有	透析		
V	41	F	21	4	生存	有	ND	有	感冒・ワクチン
VI-1	12	M	9	2	生存	有	ND	無	細菌感染
VI-2	48	M	38	0	生存	有	ND	無	
VII	5	M	1	1	生存	有	ND	無	
VIII	25	F	3	7	生存	有	ND	無	
IX	31	M	24	7	生存	有	ND	無	感冒
X	25	F	3	3	生存	有	ND	無	感冒
XI	31	M	1	4	生存	有	ND	無	インフルエンザ
XII	24	M	10	1	生存	有	ND	無	インフルエンザ A

表2 C3:p.I1157T 変異を含む aHUS 例の検査値異常

	C3p. I1157T 変異	PLT (X10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	クレアチニ ン (mg/dL)	LDH (U/L)	T-Bil (mg/dL)
I -1	ヘテロ接合体	1.9	7.4	1.7	972	1.9
-2	ホモ接合体					
II	ヘテロ接合体	3.5	5.9	4.7	4485	3.5
III	ヘテロ接合体	2.6	5.9	4.7	4465	2.4
IV -1	ヘテロ接合体	2.8	6.7	10.6	1280	1.1
IV -2	ヘテロ接合体					
V	ヘテロ接合体	3.5	9.8	1.4	928	3.5
VI -1	ヘテロ接合体	1.4	6.6	1.8	3160	1.4
VI -2	ヘテロ接合体	1.0	7.4	1.9	2850	1.8
VII	不明	2.6	7.2	10.9	696	2.6
VIII	ヘテロ接合体	2.2	6	0.85	1098	2.2
IX	不明	1.5	7.9	2.1	1780	1.9
X	ヘテロ接合体	1.0	5.9	1.4	2112	7.6
XI	ヘテロ接合体	1.9	13.5	3.9	3882	2.2
XII	ヘテロ接合体	0.3	7.5	2.77	4989	3.0