

## 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の現状

分担研究者 南学正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授  
香美祥二 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学 教授  
研究協力者 加藤秀樹 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 助教

### 研究要旨

非典型溶血性尿毒症症候群 ( aHUS ) は補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。平成 26 年度より aHUS に関しては、奈良県立医科大学輸血部から東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科に aHUS 患者診断システムを移行し、東大病院において羊赤血球を用いた溶血試験と補体 H 因子に対する自己抗体の解析系を立ち上げ、国立循環器病研究センターとの遺伝子解析の連携体制を樹立し、aHUS の全国的な疫学調査ならびに病態解析を開始した。奈良県立医科大学から引き継いだ aHUS 患者コホート 66 名に加えて、2014 年以降、2016 年 12 月までの東大へのコンサルト症例 167 例のうち、77 例で臨床的に aHUS と診断した。非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開催し、平成 27 年度に「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド」が日本腎臓学会と日本小児科学会から公表されたが、今後も本疾患の診断的拠点として活動し、疫学的解析を進めていくと共に、本邦でのエビデンスを集積し、非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドライン作成を目標とする。

### A . 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群( aHUS )は、血栓性微小血管症 ( TMA ) のなかで、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群 ( HUS ) や ADAMTS13 の異常による血栓性血小板減少性紫斑病 ( TTP )、基礎疾患のある二次性 TMA を除いた、補体関連の異常を主な原因とする症候群である。

本疾患の診断のためには、臨床所見や一般検査に加えて、研究レベルで実施されている羊赤血球を用いた溶血試験、抗 CFH 抗体検査、さらに候補遺伝子の遺伝子検査が必要である。本邦で体系的に診断できる検査機関は無く、本研究班で実施体制を継続する。また本邦の疫学的データの集積、遺伝的背景の解析、後天的要因である抗 CFH 抗体陽性例の解析を実施する。これらの知見をもとに、非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドライン作成を目標とする。

### B . 研究方法

TMA 疾患のうち、TTP に関しては奈良県立医科大学輸血部、aHUS に関しては東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科、両疾患の遺伝子解析に関しては国立循環器病研究センターで実施する体制を既に樹立している。

aHUS の診断基準は本研究班の分担研究者 ( 香美 ( 委員長 )、南学、丸山、藤村、宮川、伊藤、芦田、加藤 ) が参加し、日本腎臓学会と日本小児科学会合同のワーキンググループによって、平成 27 年度に aHUS 診療ガイドが作成された。本診療ガイドでは、aHUS は TMA から STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、鑑別診断について詳述し、また二次性 TMA 疾患の中からも遺伝子変異が認められる例があることなど鑑別について詳細に記載している。臨床的に補体関連 HUS が疑われる症例を対

象とした。診断方法としては、羊赤血球を用いた定量的溶血試験、抗 H 因子抗体検査 (ELISA 法、ウエスタンブロット)、また抗 H 因子抗体陽性例では CFHR 遺伝子欠損が多くみられることが知られており、血漿中の CFHR1~5 のウエスタンブロット法を用いた欠損の解析、MLPA-PCR 法を用いた CFHR1~5 遺伝子欠損の有無の解析を行った。

aHUS の臨床試験を開始するにあたり、東大医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を受け、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおける UMIN-CTR にて臨床試験登録を行った。疫学調査方法としては、臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記入する調査票を作成、各医療機関へ送付し、各主治医に経過を記載していただいた上で、得られたデータの集積を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学及び名古屋大学における臨床研究、疫学研究倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。

各医療機関で aHUS 疑いの患者を診断し、本人、家族の同意が得られた場合は東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。実際には多くの症例が重症であり、遠方であること等から、東大病院を受診できなかったため、各医療機関で東大病院において解析を施行することについて当該施設の倫理委員会に申請していただき、承認後に患者の同意を得たうえで解析を実施した。

## C. 研究結果

奈良県立医科大学輸血部から引き継いだ aHUS 患者コホートは 69 例である。平成 26 年から東京大学医学部附属病院腎

臓・内分泌内科で診断、解析を開始し、解析依頼例が症例 167 例あり、77 例で臨床的に aHUS と診断した。解析が終了している臨床的 aHUS 例は 146 例である。これまでの本邦での遺伝的、後天的要因の背景としては、CFH 変異例 10 例 (6.6%)、MCP 変異例 9 例 (6.2%)、C3 変異例 37 例 (25.3%)、THBD 変異例 1 例 (0.7%)、DGKE 変異例 2 例 (1.4%)、抗 CFH 抗体例 20 例 (13.7%) であり、欧米では CFH 変異例が多いが本邦では頻度が少なく、逆に C3 変異例が多いことが判明した。

aHUS の先天性の原因として、補体関連の遺伝子異常が知られているが、その他に後天的な要因として、抗 CFH 抗体が aHUS を引き起こすことが知られている。aHUS が疑われる例は、全例 ELISA による抗 CFH 抗体スクリーニングを実施している。これまでに奈良県立医科大学、東京大学に相談のあった aHUS 疑診患者で実施し、20 例で抗 CFH 抗体陽性例と判明しており、これらの患者について解析した。

一般に抗 CFH 抗体陽性 aHUS は若年発症が多いとされるが、我々のコホートでは 4 から 11 歳と、50 から 75 歳の二相性で抗体陽性が認められることが判明した。抗 CFH 抗体が出現するメカニズムは明らかにはなっていないが、欧米では抗体陽性例の約 7 割が CFHR1 遺伝子欠損であることが判明している。血清、遺伝子解析が可能であった 10 名の解析において、患者血漿中の CFHR1 の有無を検討したところ、3 名で CFHR1 欠損が認められた。MLPA-PCR 法にて CFH、CFHR 領域の遺伝子コピー数を解析したところ、2 名で CFHR1 遺伝子 homo 欠損、また whole exome 解析では 1 名で CFHR1 遺伝子に stop codon 変異が認められた。CFH に対する epitope 解析では、これまでの報告と同様に CFH の C 末端、CFHR1 を認識していた。

本邦では抗 CFH 抗体陽性患者において、

欧米と比較して CFHR1 欠損の割合が低いことが考えられた。

#### D. 考察

aHUS は 2008 年に本邦で初めて見つかり、奈良県立医科大学輸血部、東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科で診断解析を実施し、146 例で aHUS と診断した。本疾患は希少疾患であり、また一般病院、大学病院においても確定診断は不可能である。各医師が個人で複数症例を経験するのは困難であり、診断・解析・疫学解析の拠点の樹立が本疾患の解明のためには望ましいと考えられる。

今後も本邦 aHUS 患者の臨床的特徴、鑑別診断、治療法の検討を行い、本邦独自のエビデンスを樹立し、エビデンスに基づいた本疾患ガイドライン作成を目標とする。

#### E. 結論

本研究班での活動により、本邦における本疾患の診断が可能となり、本疾患が啓蒙され、病態解明・疫学調査が可能な体制が樹立されつつある。今後も引き続き解析・活動を継続し、本邦で質の高い診療が実施できるように情報発信と共にガイドライン作成予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文発表)

(英文)

- 1: Yoshida Y, Kato H and Nangaku M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in press. Renal Replacement Therapy. 2016.
- 2: Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N,

Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group.. Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy withsteroid-resistant nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2016 Oct 25.

- 3: Bazzi C, Usui T, Rizza V, Casellato D, Gallieni M, Nangaku M. Urinary N-acetyl- -glucosaminidase and eGFR may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy. Nephrology (Carlton). 2016 Oct 20.
- 4: Kushida N, Nomura S, Mimura I, Fujita T, Yamamoto S, Nangaku M, Aburatani H. Hypoxia-Inducible Factor-1 Activates the Transforming Growth Factor- /SMAD3 Pathway in Kidney Tubular Epithelial Cells. Am J Nephrol. 2016;44(4):276-285.
- 5: Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. New insights into molecular mechanisms of epigenetic regulation in kidney disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016 Dec;43(12):1159-1167. Review.
- 6: Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H,

- Kagami S; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan.. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Pediatr Int*. 2016 Jul;58(7):549-55.
- 7: Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan.. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Aug;20(4):536-43.
- 8: Omura T, Watanabe E, Otsuka Y, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Oda S. Complete remission of thrombotic microangiopathy after treatment with eculizumab in a patient with non-Shiga toxin-associated bacterial enteritis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4104.
- 9: Miyata T, Uchida Y, Yoshida Y, Kato H, Matsumoto M, Kokame K, Fujimura Y, Nangaku M. No association between dysplasminogenemia with p. Ala620Thr mutation and atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Hematol*. 2016 Aug;104(2):223-7.
- 10: Hirakawa Y, Hanafusa N, Nangaku M. Correction of Metabolic Alkalosis and Elevated Calcium Levels by Sodium Chloride in a Hemodialysis Patient With Inadequate Chloride Intake. *Ther Apher Dial*. 2016 Feb;20(1):86-7.
- 11: Hirakawa Y, Yoshihara T, Kamiya M, Mimura I, Fujikura D, Masuda T, Kikuchi R, Takahashi I, Urano Y, Tobita S, Nangaku M. Quantitating intracellular oxygen tension in vivo by phosphorescence lifetime measurement. *Sci Rep*. 2015 Dec 8;5:17838.
- 12: Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J*. 2015 Dec;8(6):708-15. Review.
- 13: Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group.. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb;27(2):371-9.
- 14: Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Negishi K, Sugaya T, Nangaku M, Noiri E. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int*. 2016 Feb; 89(2):374-85.
- 15: Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; ADQI XIII Work Group.. Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc*

- Nephrol. 2016 Mar;27(3):687-97.
- 16: Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be. *Nephron*. 2015;131(3):202-9. doi: 10.1159/000440849. Review.
- 17: Bazzi C, Tagliabue E, Raimondi S, Rizza V, Casellato D, Nangaku M. High ( $\geq 6.5$ ) Spontaneous and Persistent Urinary pH Is Protective of Renal Function at Baseline and during Disease Course in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Int J Nephrol*. 2015;2015:730234.
- 18: Tojo A, Asaba K, Kinugasa S, Ikeda Y, Shintani Y, Fukayama M, Nangaku M. The reduced expression of proximal tubular transporters in acquired Fanconi syndrome with light chain deposition. *Med Mol Morphol*. 2016 Mar;49(1):48-52.
- 19: Kato H, Ishida J, Matsusaka T, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, Yagami K, Nangaku M, Fukamizu A. Erythropoiesis and Blood Pressure Are Regulated via AT1 Receptor by Distinctive Pathways. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0129484.
- 20: Imai E, Maruyama S, Nangaku M, Hirakata H, Hayashi T, Narita I, Kono H, Nakatani E, Morita S, Tsubakihara Y, Akizawa T. Rationale and study design of a randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial). *Clin Exp Nephrol*. 2016 Feb;20(1):71-6.
- 21: Johnson RJ, Nangaku M. Endothelial Dysfunction: The Secret Agent Driving Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan;27(1):3-5.
- (和文)
1. 香美祥二, 岡田浩一, 南学正臣, 要伸也, 丸山彰一, 安田 隆, 加藤秀樹, 吉田遥子, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 伊藤秀一, 藤丸季可, 藤村吉博, 宮川義隆: 非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015. 日本腎臓学会誌 85(2) 62-75, 2016
  2. 香美祥二. 小児 aHUS update. 日本小児腎不全学会雑誌 36: 15-21. 2016
  3. 香美祥二. 溶血性尿毒症症候群 今日の診療指針 2016 私はこう治療している. 1441-1442, 2016
  4. 香美祥二. 抗 C5 抗体療法 免疫・アレルギー科 65(6): 519-524, 2016
  5. 宮川義隆, 松本雅則, 南学正臣 編集 血栓性微小血管症(TMA)診断・治療実践マニュアル, 医薬ジャーナル, 2016
  6. 香美祥二. 国内における大規模な食中毒事件 血栓性微小血管症(TMA)診断・治療実践マニュアル 75-76, 2016
2. 学会発表
1. Characterization of the patients with atypical hemolytic uremic syndrome by combination of hemolytic assay and gene analysis in Japan  
Yoko Yoshida, Hideki Kato, Madoka Fujisawa, Yuuka Sugahara, Yumiko

- Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Nangaku Masaomi  
26th INTERNATIONAL COMPLEMENT WORKSHOP 2016年9月6日 金沢
2. Analysis of genetic background and evaluation with hemolysis assay in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in Japan  
Masaomi Nangaku, Hideki Kato, Yoko Yoshida, Madoka Fujisawa, Yuka Sugawara, Toshiyuki Miyata, Yumiko Uchida, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura  
Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) 2016年9月20日 Perth, オーストラリア
3. 当施設における非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の解析  
藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、碓井知子、内田裕美子、宮田敏行、南学正臣  
第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
4. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断・全国調査研究  
南学正臣、加藤秀樹、吉田瑤子、宮田敏行、丸山彰一、香美祥二  
第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
5. 非典型溶血性尿毒症症候群における原因遺伝子別の定量的羊赤血球溶血試験の検討  
吉田瑤子、加藤秀樹、藤澤まどか、内田裕美子、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、南学正臣  
第59回日本腎臓学会学術総会 2016年06月17日 パシフィコ横浜、神奈川県
6. 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の解析状況  
吉田瑤子、加藤秀樹、藤澤まどか、菅原有佳、内田裕美子、芦田明、松本雅則、伊藤秀一、服部元史、香美祥二、宮田敏行、藤村吉博、南学正臣  
第51回 日本小児腎臓病学会学術集会 2016年7月7日 あいち小児保健医療総合センター、愛知
7. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の現状と今後  
加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣  
46回日本腎臓学会東部学術大会 2016年10月8日 京王プラザホテル、東京
8. 非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるプラスミノゲン A620T 変異  
宮田敏行、内田裕美子、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣  
38回日本血栓止血学学術集会 2016年10月8日 奈良春日野国際フォーラム、奈良
9. デジタル PCR を用いた aHUS 関連遺伝子異常の検出  
小亀浩市、内田裕美子、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣  
第38回日本血栓止血学学術集会 2016年10月8日 奈良春日野国際フォーラム、奈良
10. エクリズマブが著効した抗 H 因子抗体陽性非典型溶血性尿毒症症候群 (DEAP-HUS) の1例  
今村秀明、此元隆雄、阪口嘉美、織田真悠子、大塚泰史、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣、宮田敏行、布井博幸  
第46回日本腎臓学会西部学術大会 2016年10月15日 シーガイアコンベンションセンター、宮崎
11. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の

一例

檜原秀雄，福長直也，丸尾美咲，野々下侑子，石田楓，工藤明子，橋永絵理，青木宏平，東寛子，中田健，吉田瑤子，**加藤秀樹**，南学正臣，縄田智子，柴田洋孝

第 46 回日本腎臓学会西部学術大会  
2016 年 10 月 15 日 シーガイアコンベンションセンター、宮崎

12. 出産後非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を発症し、血漿交換にて改善を認めた一例

平松晶子，藤本大介，井上秀樹，實吉拓，安達政隆，中山裕史，加藤秀樹，宮田敏行，**南学正臣**，向山政志  
第 61 回 日本透析医学会学術集会・総会 2016 年 6 月 12 日 大阪国際会議場、大阪

13. C3 遺伝子変異に伴う aHUS(非典型溶血性尿毒症症候群) を呈した父子症例

三浦裕子(地域医療機能推進機構中京病院 腎臓内科)，橋本悠作，立衿良崇，葛谷明彦，佐藤元美，青山功，吉田瑤子，加藤秀樹，**南学正臣**  
第 61 回 日本透析医学会学術集会・総会 2016 年 6 月 10 日 大阪国際会議場、大阪

14. atypical HUS の診断と治療の update

加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、**南学正臣**  
第 37 回日本アフェレシス学会学術大

会 2016 年 11 月 26 日 パシフィコ横浜、神奈川

15. 「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド 2015」の解説と今後の課題

加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、宮田敏行、**南学正臣**

第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2017 年 1 月 21 日 野村コンファランスプラザ日本橋、東京

16. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) とエクリズマブ治療

**香美祥二**

平成 27 年度石川県合同輸血療法委員会講演会 (平成 28 年 2 月 11 日、金沢)

17. aHUS 診療の最近の進歩

**香美祥二**

第 9 回福島県小児腎疾患セミナー (平成 28 年 3 月 5 日、郡山市)

18. aHUS 診療 - 新しい診療ガイドと最近の話題

**香美祥二**

第 33 回中国四国小児腎臓病学会 (平成 28 年 11 月 27 日、高松市)

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし。