

PNH 患者に対する終末補体阻害薬ならびに近位補体阻害薬の臨床効果の比較・検討

研究分担者 保仙 直毅 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学講座・教授

研究要旨

大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者における、終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え（上乘せ）後の検査データを検討した。終末補体阻害薬投与により血管内溶血 (IVH) は効果的に抑制されるものの、血管外溶血 (EVH) の出現により Hb の回復は限定的にとどまる。EVH の定量化は容易ではないが、近位補体阻害薬の好適例の選別には、Hb、Ret、I. Bil などの指標が有用である。

A. 研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、PIGA を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血 (IVH) を主徴とする造血幹細胞疾患である。PNH 溶血に対する治療薬として終末補体阻害薬 (エクリズマブ、ラブリズマブ) が開発され、PNH 患者の予後は劇的に改善したが、血管外溶血 (EVH) が新たな課題となっている。このような潮流の中、ラブリズマブと同様のリサイクル抗体クロバリマブ、近位補体阻害薬であるペグセタコプラシブ (C3 阻害薬)、ダニコパン (D 因子阻害薬)、イプタコパン (B 因子阻害薬) などが開発途上にある。そこで、大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の PNH 患者における、終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え（上乘せ）後の検査データを検討し、終末補体阻害薬ならびに近位補体阻害薬の効果を比較・検討した。

B. 研究方法

2023 年 3 月までに大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の PNH 患者における血液データ (ヘモグロビン値 (Hb)、網赤

血球数 (Ret)、血小板数 (PLT)、LDH 値、間接ビリルビン値 (I. Bil)、血清補体価 (CH50)) を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については、通常診療の範囲内で取得される血液データの解析であり、倫理審査委員会の承認は不要と判断した。

C. 研究結果

検査項目	患者数	終末補体阻害薬投与前	終末補体阻害薬投与後	近位補体阻害薬投与後
Hb (g/dL)	20	8.2	10.1	
	2		11.0	13.9
Ret (X10 ⁴ /μL)	14	16.7	22.8	
	2		24.7	11.4
PLT (X10 ⁴ /μL)	20			19.0
LDH (IU/L)	20	1737	220	
	2		191	272
I. Bil (mg/dL)	18	1.05	1.22	
	2		1.40	0.50
CH50 (U/mL)	3	57.3	<10	
	2		<10	54.3

補体阻害薬投与前後で比較のできた血液データを表に示す（平均値）。直近のデータで、PLTが $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下の明らかな骨髄不全状態の患者は1/20例のみであった。終末補体阻害薬投与後、CH50はほぼ全例（1/20例は10.1U/mL）で感度以下に抑制され、血管内溶血（IVH）の指標であるLDHは正常上限付近にまで低下した（2/20例が正常上限の1.5倍以上）。貧血の指標であるHbは増加したものの、正常値にまで回復したのは1/20例のみであった。I.Bilはやや増加傾向を示し、Retも増加を示しており、EVHの顕在化が示唆された。2例のみの解析であるが、近位補体阻害薬投与後、LDHはやや増加傾向を示したものの、Hbはさらに増加し、I.BilとRetは低下し、EVHが抑制され貧血が回復した。

D. 考察

終末補体阻害薬投与後、①Retが $20 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上が9/20例、②Hbが10g/dL未満が9/20例、③Hbの回復が1g/dL未満が5/20例、④I.Bilが1mg/dL以上に増加が7/20例であった。これらの項目中2項目を満たすものが4例、3項目が3例であった。EVHという現象は、終末補体阻害薬投与後、全例に認められる現象であるが、これらの7例は、EVHの影響を強く受けていると考えられた。

E. 結論

PNH溶血に対する終末補体阻害薬治療において、①IVHを安定的に抑制し、溶血発作（BTH）のリスクを最小限にとどめること、②髄膜炎菌感染症の予防管理を行い、発症リスクを最小限にとどめることが重要である。新たな課題であるEVHを克服するために、いくつかの近位補体阻害薬が開発途上にあるが、①②を保持しつつ、EVHを効果的に抑制することが望まれる。終末補体阻害薬投与下でEVHの影響を強く受けている患者、すなわち近位補体阻害薬好適例の抽出には、Hb、Ret、I.Bilなどの指標が有用である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hino A, Fukushima K, Kusakabe S, Ueda T, Sudo T, Fujita J, Motooka D, Takeda AK, Shinozaki NO, Watanabe S, Yokota T, Shibayama H, Nakamura S, Hosen N. Prolonged gut microbial alterations in post-transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2022 Epub ahead of print.
- Ozawa T, Fujii K, Sudo T, Doi Y, Nakai R, Shingai Y, Ueda T, Baba Y, Hosen N, Yokota T. Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 1 Supports Survival and Maturation of Naive B Cells Stimulated by B Cell Receptors. *J Immunol* 208:1937-1946, 2022.
- Higa T, Okita Y, Matsumoto A, Nakayama S, Oka T, Sugahara O, Koga D, Takeishi S, Nakatsumi H, Hosen N, Robine S, Taketo MM, Sato T, Nakayama KI. Spatiotemporal reprogramming of differentiated cells underlies regeneration and neoplasia in the intestinal epithelium. *Nat Commun* 13:1500, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし