

aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査の開発研究

研究分担者：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 教授

研究協力者：加藤規利 名古屋大学医学部附属病院腎臓内科

研究要旨

aHUS は急速に TMA を発症し、血小板減少、溶血性貧血、AKI を含む臓器障害を呈する重篤な疾患である。補体介在性 TMA とも呼ばれるように、補体の異常活性化が病態の本質であり、補体活性化を抑制する抗 C5 抗体薬が開発されてからは、生存率が劇的に改善している。一方で確定診断に至るバイオマーカーがなく、治療に比して診断方法の開発が遅れていることが問題である。

現在唯一とも言える補体機能測定系として、ヒツジ赤血球溶血試験が挙げられる。本研究では、aHUS 全国調査研究と紐付ける形で、aHUS の臨床像、遺伝学的背景と、ヒツジ赤血球溶血試験の有用性を評価するとともに、溶血試験の欠点補った新たな補体機能検査の開発を目指す。

また、早期診断が除外診断に頼ること、治療薬が高価であることから、臨床的な混乱を招いている実情がある。2015 年に作成した診療ガイド以降、様々なエビデンスが蓄積しており、それらを臨床現場に届けるべく、ガイドの改訂を行う事を目的とする。

A. 研究目的

非典型溶結性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体制御蛋白をコードする遺伝子の先天的な異常、もしくは後天的な自己抗体の産生による、補体第二経路の異常な活性化が引き起こす血栓性微小血管障害症 (TMA) である。昨今抗 C5 抗体薬が開発され、aHUS の治療成績は劇的に改善している。早期の治療介入によりその後の腎臓を中心とした臓器障害を軽減できるといった報告がある一方で、遺伝学的検査は結果を得るのに時間を要し、早期に確定診断に至る方法がなく、診断法と治療法の進歩に解離があることが、臨床上の大きな問題と考えられている。

aHUS の診断は、補体調節因子の遺伝学的検査と、抗 CFH 抗体測定、また他の TMA を引き起こす疾患を除外することによってなされるが、これらは aHUS の病態の本質である、補体系の活性化を評価する方法ではない。

aHUS における遺伝子変異の浸透率は極めて低く、変異があることが必ずしも疾患発症にはつながらないとされるばかりか、aHUS 患者で病的遺伝子変異が見つかる割合は 40-60% と低い値に留まっている。aHUS は補体介在性 TMA とも称されるように、発症時の補体機能 (活性化) を評価する方法こそが診断に必要であり、浸透率の低いことを鑑みるに、補体関連遺伝子の病的バリエーションは、aHUS 発

症の素因であり、バリエーションの検出の有無に関わらず、治療を先行すべきである。

現在最も信頼される補体機能検査はヒツジ赤血球溶血試験である。奈良県立医科大において開発され、本法は現在名古屋大学に引き継がれ、症例相談を受けた際に検査結果をフィードバックしてきている。aHUS の症例が蓄積しており、溶血試験の診断への寄与、臨床的、遺伝学的バックグラウンドとの関連、より診断の感度をあげるための工夫に関して考察する。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFH 病的バリエーション保有例、抗 CFH 抗体陽性例以外の検出率が低いこと、ヒツジ赤血球という生体材料を用いることから、溶血度が不安定であることといった欠点が挙げられる。このような点を補うため、新たな補体機能検査を提唱する。

aHUS を早期に確定診断に導く方法が無く、抗 C5 抗体薬や血漿交換と言った治療法が大変高価であることから、臨床現場では混乱が見られている。2015 年に aHUS 診療ガイドが発刊されてから年数が経ち、抗 C5 抗体薬に関わる知見が増えてきていること、各国からその国における診療ガイドが発刊されている事などから、本邦でもガイド改定の時期となっており、今回研究班のもと、ガイド改訂委員を選出し、診療ガイドの改訂を行う。

B. 研究方法

名古屋大学の aHUS 全国調査研究に基づく検体に対し、ヒツジ赤血球溶血試験を行った。0-72 抗体にて CFH を阻害し、

陽性コントロールとし、臨床検体に対して溶血度の比較を行う。

またヒツジ赤血球の代わりに、安定細胞株 X を用いて C3b や C5b-9 といった補体タンパクの沈着を FCM において評価した。

日本小児科学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本補体学会、日本移植学会の各学会より委員を選出し、合計 10 回のガイド改訂委員会を開催した。論文検索式を作成し、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、エビデンスに基づき、推奨文を作成する。

C. 研究結果

研究期間において、名古屋大学 aHUS 事務局に相談のあった 193 例 249 検体の溶血試験を行った。事務局に於いて aHUS 臨床診断を行ったのが 33 症例に上る。そのうち遺伝学的検査を行ったのが 29 例で、病的バリエーションを検出したのが 19 例であった。バリエーション検出率は 65%と一般に報告される率と比べやや高い結果となった。バリエーションの内訳は、CFH が 7 例、C3 が 9 例、CD46 が 3 例、CFI が 1 例であった (C3, CD46 重複 1 例含む)。

溶血試験に関しては、aHUS と診断しなかった症例は全て陰性。aHUS と診断した 33 例、及び CFH の病的バリエーションを保有する未発症者 4 例において、CFH: 5 例 (5/6)、C3: 1 例 (1/9)、遺伝学的検査未施行: 2 例 (2/4)、未発症者 3 例 (3/3) で陽性となった。逆にバリエーション未検出例はすべて陰性であった。

ガイド改定に関しては、期間中に 10 回の改定会議をリモート開催した。

Minds に則り、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、論文検索式を作成し、推奨文を決定した。2023 年 2 月、関連学会を中心にパブリックコメントを募集し現在本年度中の発刊を目指し、編集途中である。

D. 考察

aHUS 疾患事務局を通し、希少疾患である aHUS の 33 例の診断に寄与した。CFH の機能不全に伴う aHUS の場合、ヒツジ赤血球溶血試験が有用であった。

他の補体関連蛋白検査、新たな細胞株を用いた検出法には、もう少し症例数を重ねた検証が必要である。

診療ガイド改定は、令和 5 年度での発刊に向け、順調に進んでいる。

E. 結論

ヒツジ赤血球溶血試験は、aHUS の中で頻度の高い CFH に起因する患者の早期診断に役立つ。その他の原因による aHUS では感度が高くなく、新たな診断法の確立が望まれる。

aHUS 診断ガイドを 2023 年中に発刊する見込みである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023;Mar6: 1-4.

(和文雑誌)

1. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一
aHUS の病態と臨床 日本血栓止血学会誌 2020; 31(1): 45-54
2. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一
aHUS プロフェッショナル腎臓内科学 中外医学社 2020
3. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療：Thrombosis Medicine vol.10 no. 3 p.225-231, 2020 先端医学社
4. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）：Thrombosis Medicine vol.11 no. 1 p.289-297, 2021 先端医学社
5. 立忝良崇、加藤規利、丸山彰一：TMA：最新診療ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-' 22 総合医学社
6. 加藤規利、立忝良崇、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) / 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)：腎と透析 Vol. 91No.1 p.94-102, 2021 東京医学社

2. 学会発表

- 1) 中居杏奈、宮部陽永、渡邊健太郎、川嶋萌、唐澤一徳、森山能仁、内田啓子、新田孝作、土谷健、丸山彰一、加藤規利：出産後に非典型溶血性尿毒症症候群を発症し血漿交換療法と eculizumab 投与にて奏功した 1 例：第 66 回日本透析医学会学術集会・総会 2021 年 6 月 4 日、横浜市
- 2) 立忝良崇、今泉貴広、加藤規利、道

端伸明、康永秀生、丸山彰一：本邦aHUSの診断と治療に関する診療実態：DPCデータ研究：第51回日本腎臓学会西部学術大会 2021年10月16日 完全WEB開催

3) 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者に対するエクリズマブ市販後調査の解析：第65回日本腎臓学会学術総会、神戸市

4) 田崎優子、辻本弘、横山忠史、日高義彦、加藤規利⁴、丸山彰一⁴ 井上徳光

³ 和田泰三 *CFH/CFHR1* hybrid 遺伝子と *CFHR3, 1, 4, 2* の重複を認めた非典型溶血性尿毒症症候群の 1 家系 小児腎臓病学会 2023/6 大阪

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし