

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

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生命にかかわ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もあり臨床的な混乱を招いている実情がある。2015 年に作成した aHUS 診療ガイド以降も新たなエビデンスが蓄積してきており、本研究班のもと改訂委員会を結成し、6 月に aHUS 診療ガイド 2023 を発刊、aHUS の診断、治療の啓蒙に寄与した。

A. 研究目的

非典型溶結性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体第 2 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。抗 C5 抗体薬が開発されてから、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、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、発症時の補体系の活性化を評価する方法ではない。

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、その後東京大学 aHUS 事務局において検査が引き継がれた。2020 年 4 月に aHUS 事務局が名古屋大学に移管されるに伴い、本法も名古屋大学に引き継がれ、名古屋大学 aHUS 全国調査研究に基づき、症例相談を受けた際に検査結果をフィードバックしている。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詳察を行う。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFHの機能喪失型の aHUS 以外において検出率が低いこと、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開発する。

抗 C5 抗体薬が使用できるようになり、治療方針、治療成績が変わり、様々なエビデンスが蓄積されてきている。2015 年に発行された aHUS 診療ガイドを今回 8 年ぶりに改定するに至った。

B. 研究方法

ヒツジ赤血球溶血試験において 0-72 抗体にて CFH を阻害し、陽性コントロールとしたオリジナル法に加え、エクリズマブを *in vitro* で作用させ、陰性コントロールとした変法をそれぞれの臨床検体に対して行い、診断への感度を評価する。

またヒツジ赤血球の代わりに、血管内皮細胞株 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。

ガイド改訂に関しては、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、2020 年より合計 11 回の改訂会議を行った。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、推奨文を作成した。ガイドは関連学会等を通して広くパブリックコメントを求めた。

C. 研究結果

2023 年度の一年間で、aHUS の疑い 83 件の臨床相談を引き受け、同胞含む 89 件のヒツジ赤血球溶血試験を行った。2020 年より 53 症例を aHUS と診断し、検査を行った症例に限れば、57% で補体関連遺伝子の病的バリエントを検出した。溶血試験は未発症者 3 例を含む 9 例で陽性。CFH バリエントは 6/7 (86%) で陽性。一方で日本人に多いと言われる C3 バリエントでは 1/11 (9%) でしか陽性所見を得ることが出来なかった。

新規検査法開発では、反応を起こさせる患者血漿にそもそも C3 が多く含まれないため、C3 を強制的に発現する血管内皮細胞を樹立し、検査データを集積中である。

2023 年 6 月に aHUS 診療ガイドを改定した。補体介在性 TMA と再定義したこと、その他の TMA のカテゴリーの新設、妊娠、高血圧、腎移植といった aHUS と鑑別の難しい二次性 TMA の解説を追加、診断フローチャートの新設、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」の設定、抗 C5 抗体薬投与中の注意、中止の判断の内容を新たに盛り込んだ。

D. 考察

ヒツジ赤血球溶血試験は、決して aHUS の感度が高くないが特異度にかんしては、CFH の機能異常に対しては、ほぼ確実に検出することが出来、CFH が重症化しやすいバリエントであることを鑑みると、有意義であることがわかった。

新規検査法開発に関しては、遺伝学的検査でバリエントの検出のない aHUS をしっかりと検出することを主眼に、感度、特異度を算出し、臨床応用をめざし、

まずは事務局に相談の会った症例に対してフィードバックを行う準備をしている。

2023 年度に aHUS 診療ガイド改訂を行い、そこで新たな TMA のカテゴリーの新設や、抗 C5 抗体薬の中止の議論にも踏み込むことが出来た。さらに希少疾患である本疾患の認知を啓蒙していきたい。

E. 結論

今後も aHUS、あるいは TMA 疾患に対して臨床相談を広く受け付け、検査を通して主治医先生と議論を深めることで臨床成績に改善に微力ながら尽力したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osawa, K., Yamamoto, S., Yamano, Y., Kita, A., Okamoto, K., Kato, N., Tatematsu, Y., Kojima, F., Ohya, M., Hara, S., Murata, S.-I., Inoue, N., Maruyama, S., & Araki, S.-I. (2023). Overlapping Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy with Mutation in CFI in a Japanese Patient: A Case Report. *Internal Medicine*.
2. Tasaki, Y., Tsujimoto, H., Yokoyama, T., Sugimoto, N., Kitajima, S., Fujii, H., Hidaka, Y., Kato, N., Maruyama, S., Inoue, N., & Wada, T. (2024). Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH::CFHR1 fusion gene and

CFHR3-1-4-2 gene duplication. *Frontiers in Immunology*, 15, 1360855.

2. 学会発表

1. 永尾ふみか、加藤大思、埜中広一、杉谷未央、古林勉、松本洋典、岩井俊樹、内山人二、丸山彰一、加藤規利、立俵良崇、臨床的非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) に対しエクリズマブが奏功した一例. 第 119 回 近畿血液学地方会
2. Noritoshi Kato, Diagnosis of aHUS and Japanese Clinical Guide. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology, Asian session • APSN Continuing Medical Education (CME) joint symposium, June 9, 2023, PACIFICO YOKOHAMA, Conference center Yokohama, Japan

3. 一般向け講演会 該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし