

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

補体欠損症の疾患概念の浸透と診療ガイドライン確立に関する研究

研究分担者	井上 徳光	和歌山県立医科大学分子遺伝学講座
研究協力者	辻本 弘	和歌山県立医科大学分子遺伝学講座

研究要旨

補体疾患の適切な診療を行うために、すでに作成した国際標準を目指した健常者の補体検査に加え、健常妊産婦で経時的に補体検査を行い、妊産婦の基準値を作成した。妊娠前期(6-13週)・中期(22-26週)・後期(34-37週)・分娩前・分娩後(分娩後1-3日)・分娩後5-7日・産後1ヶ月の7点で採取されたEDTA血漿を用いて、9項目の測定を行った。妊産婦では、以前の報告通り、C3は妊娠期を通じて高値を示した。分娩後に、補体活性化の程度を示すBaやsC5b-9は上昇し、CFHは減少傾向にあり、分娩後に血栓性微小血管症(TMA)が発症しやすいことと関係がある可能性が考えられた。また、今回、先天性補体欠損症の診療ガイドラインを作成した。特に、補体活性化因子欠損症および、最近、次々と開発されている抗補体薬に関する記載も加筆した。抗補体薬の開発に伴い、先天性補体欠損症において易感染性となる莢膜保有細菌に対するワクチンの適応が拡大されており、特に成人での接種が可能となっている点やワクチンを接種しても予防できない血清型が存在する点などを記載した。また、補体の国際的な命名法に変更があり、その点の記載も行った。

A. 研究目的

近年、補体制御因子の異常や何らかの要因によって、過剰な補体の活性化を特徴とする疾患が注目されている。これらの疾患は、感染・妊娠・移植などをきっかけにして活性化と制御のバランスが崩れ発症する。最近、これらの活性化を制御する抗補体薬が次々と開発されてきている。しかし、補体システムは、非常に複雑なだけでなく、症状も多彩であることから、病態の理解はしばしば困難である。これまで、日本では整備されていない補体検査を国際標準にするために、我々は、国際的に行われている補体検査の日本人の基準値の作成を行ってきた。しかし、妊婦においては、補体に関わる因子の基準値は、非妊婦と比較して大きく異なることが知られており、また、補体制御因子の欠損症である発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)や非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、妊娠中や出産後に増悪することが報告されている。そこで、今回、妊産婦の各時期の基準値を作成した。特に、疾患との関連性が大きいことが知られている出産前後の補体値の変動を解析した。また、今年度は、先天性補体欠損

症の診療ガイドライン作成を行った。特に、先天性補体欠損症のうち、補体活性化に関わる因子の欠損症に注目して、以前作成されたガイドラインを修正・加筆した。現在、補体活性化経路の異なるステップを制御する抗補体薬が開発され、ワクチンの適応の変更なども行われている。そこで、後天的に補体欠損状態になる抗補体薬の治療を受けている患者に対する注意事項も含め加筆した。

B. 研究方法

1. 健常妊婦の補体値の変動

健常妊産婦を対象に、前向きに、妊娠前期(6-13週)・中期(22-26週)・後期(34-37週)・分娩前・分娩後(分娩後1-3日)・分娩後5-7日・産後1ヶ月の7点で採取されたEDTA血漿を用いて、9項目(C3, C4, FH, FI, Ba, sC5b-9, C5a濃度, CH50, C1インヒビター活性)の測定を行った。

2. 先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成

以前、作成された先天性補体欠損症の診療ガイ

ドラインの更新を行った。特に、補体活性化に関与する因子の欠損症に注目し、作成した。日本補体学会では、治療薬が、急性発作治療薬、長期予防薬、短期予防薬が発売されたことに伴い、HAE診療ガイドライン改訂2023年版を作成した。

(倫理面への配慮)

健常妊産婦の補体値の変動において、当大学の倫理審査委員会に申請し解析を行った。

C. 研究結果

1. 健常妊婦の補体値の変動

登録された115名の妊婦のうち、流産・早産や合併症を持つ妊婦例を除外し、全7点で血漿を採取することができた36例で解析した。C3は全妊娠期間を通じて、非妊婦より高値を示した。CFH、CFIの補体制御因子は、妊娠中期から分娩前まで高値を示したが、CFHは分娩後、一時的に低下した。C4、sC5b-9、Baは、分娩前までは、非妊婦と同等または軽度上昇傾向であったが、分娩後急上昇し、産後1週間で最高値を示した。C1インヒビターは、妊娠中期以降著しい低値を示し、分娩後に回復した。これらの補体値は、分娩1ヶ月で非妊婦レベルに回復した。

2. 先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成

多くの抗補体薬が登場し、終末経路以外にも、古典経路、第二経路、C3に対する抗補体薬が開発されてきている。これらの薬剤は、先天性補体欠損症と同等の易感染性をもたらす可能性がある。それゆえ、抗補体薬を使用する場合においても、先天性補体欠損症と同等の注意が必要と考えられるため、本診療ガイドラインにも「診療上注意すべき点」として記載した。また、抗補体薬の拡大に伴い、海外では接種することが推奨されているが、今まで接種することができなかったインフルエンザ菌b型ワクチンの接種が5歳以上でも可能となった。しかし、髄膜炎菌感染に関しては、日本人に比較的多いB型の予防接種は含まれていないことや最近は分類不能型が増えていることもあり注意が必要であることを記載した。また、今回、国際命名法の変更から、セリンプロテアーゼドメインを含むC2aをC2bと命名することとなったことを記載した。

3. HAE診療ガイドライン改訂2023年版を作成し、日本補体学会の学会誌「補体」に掲載した。

D. 考察

今回、健常妊婦の補体検査を行った。妊娠関連でおこる血栓性微小血管症(TMA)の発症は、妊娠後に起こりやすいことが報告されている。今回、妊娠後、H因子の低下が認められ、C4、Ba、sC5b-9の上昇が観察された。それゆえ、出産後におこる補体の活性化が、TMA発症と深く関連しているのではないかと予想できた。

また、近年、抗補体薬の開発が進み、様々なステップの薬剤が開発されている。それゆえ、これらの治療薬を使用している患者においても先天性補体欠損症と同等の感染対策が必要であると考えられる。また、これまでに報告はないが、古典経路やC3に対する阻害剤の使用者には、自己免疫疾患の発症に対して注意が必要であると考えられる。

E. 結論

今回、健常妊婦の補体検査値、先天性補体欠損症の診療ガイドラインの作成、HAEの診療ガイドラインの更新を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiyama, N. et al. Clin Exp Nephrol. 2023; 27(12):1010-1020.
- 2) Osawa K. et al. Intern Med. 2023 Nov 6: 2713-23
- 3) Tasaki, Y. et al. Front Immunol. 2024 Mar 8;15:1360855.
- 4) Nishioka, T. et al. BMC Immunology 2023 Nov 8, 24: 42
- 5) 堀内孝彦ら 補体 2023; 60(2): 103-123
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Nishioka, N. et al. Immunobiology 2023; 228 (5): 152507
- 2) Inoue, N. et al. Immunobiology 2023; 228(5): 152510
- 3) 辻本弘ら APSID-JSIAD 2024, JOP1-4: 32

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

A(8)別添 4