

博士論文（要約）

Epidemiology of Japanese patients with
atypical hemolytic uremic syndrome,
and characteristics of patients with anti-CFH antibodies

（非典型溶血性尿毒症症候群の

本邦における疫学および抗体陽性例患者の特徴）

藤澤 まどか

博士論文(要約)

論文題目 Epidemiology of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome, and characteristics of patients with anti-CFH antibodies

(非典型溶血性尿毒症症候群の本邦における疫学および抗体陽性例患者の特徴)

氏名 藤澤まどか

非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)は、急性期には消耗性血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、急性腎障害を呈し、長期的には末期腎不全に至る予後不良な疾患である。aHUSは補体関連遺伝子の変異や再配列、融合などの遺伝的要因を背景として、感染などのトリガー因子によって補体第二経路の異常活性化が制御不能となり、自己の血管内皮細胞や血小板に障害を起こすことで発症する。これまでに complement factor H (CFH)、complement factor B (CFB)、complement factor I (CFI)、membrane cofactor protein (MCP)、C3、thrombomodulin (THBD)の補体関連の遺伝子変異が同定されている。また新たに diacylglycerol kinase ϵ (DGKE)も原因遺伝子として報告され、機能喪失によって protein kinase Cが活性化し血栓形成傾向を促すと考えられるが、補体系への関与についてはまだ不明である。さらに後天性の原因として CFH に対する自己抗体が同定されており、欧米の報告ではこのほとんどで CFH のファミリー蛋白遺伝子である *CFHR1* の欠失を伴うことが知られているが、この遺伝子異常がどのように抗体産生へ関与しているかは未だ不明である。aHUS の診断は、遺伝子検査には時間がかかること、また異常因子が見つかるのは7割程度であることから、実臨床では臨床的診断となることがほとんどである。

aHUS の治療はこれまで血漿療法が中心であり、血漿交換による正常な補体関連蛋白の補充と、異常補体関連蛋白や抗 CFH 抗体、また炎症性物質の除去が治療効果を示すと考えられる。しかし長期的には TMA の再発や腎障害の進行により、約6割で腎死や死亡に至ることが報告されていた。新たな治療薬として登場したエクリズマブ(ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体)は、補体 C5 に結合することで炎症性アナフィラトキシン C5a と C5b-C9(膜侵襲複合体)の形成を抑制し、内皮細胞障害の進展を抑制する。2013年9月には本邦でも保険適応として認可された。2015年には phase2 の臨床試験で2年間の長期観察結果も報告され、エクリズマブの TMA への進展抑制と寛解維持、またその忍容性が示された。血漿療法からエクリズマブへの変更による予後改善も報告されており、今後抗補体療法が治療の中心となることが予想されるが、経験症例の報告は未だ少数であり、特に維持療法としてのエクリズマブ継続使用に関しては今後のエビデンスの集積が必要となる。

aHUS の臨床症状や治療反応性、予後は背景にある異常因子によって異なることが知られており、遺伝的背景と臨床的特徴の関連性を明らかにすることは、今後の診断や治療選択、患者の予後予測のために非常に重要である。しかし従来の報告は白色人種を中心としたものであり、日本を含むアジア地域における報告は極めて少ない。そこで奈良県立医科大学と東京大学附属病院で集積した本邦最大の aHUS コホートを対象として、日本人の遺伝的背景及びそれぞれの臨床的特徴を調査し、またエクリズマブの使用経験を報告した。加えて日本人の抗 CFH 抗体陽性例の遺伝的及び臨床的特徴を調査した。

奈良県立医科大学（1998 年～2014 年 8 月）と東京大学医学部附属病院（2014 年 9 月～2016 年 9 月）で臨床的に aHUS と診断した症例を対象に解析を実施した。診断は本邦の aHUS 診療ガイド 2015 に沿って行った。臨床情報は各主治医に依頼した検査依頼用紙または質問票をもとにデータの集積を行った。遺伝子解析は *CFH*、*CFI*、*MCP*、*C3*、*CFB*、*THBD* のエクソン領域を解析した。2 歳以下で発症した例は *DGKE* の解析も行った。抗 CFH 抗体の検出は ELISA 法にて行った。さらに CFH ファミリーである CFH 及び CFHR1-5 の血清中の蛋白発現の有無を Western Blot 法で確認し、また DNA 中のそれぞれのコピー数を検出するために multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) を施行した。Whole exome 解析は CFHR1 の蛋白発現と DNA 数に乖離のある例に施行した。

1998 年から 2016 年 9 月末に集積した臨床的 aHUS 患者は 118 例であった。うち 65% は小児期 (<18 歳) 発症であり、64% は男性であった。臨床データの解析では、75% の症例が何らかのトリガーを契機に aHUS を発症しており、感染性胃腸炎 (21%) や上気道感染 (20%) の頻度が高かった。TMA の 3 徴のうち、急性腎障害は全例で、血小板減少 ($P1t < 15 \times 10^4 / \mu l$) は 97% で認められたのに対し、貧血 ($Hb < 10 \text{ g/dl}$) を呈さない症例は 25% 存在した。著明な血小板減少 ($P1t < 3 \times 10^4 / \mu l$) は 42% の症例で認められた。尿所見が得られた症例のうち、多くが高度蛋白尿と血尿を呈していた。aHUS の凝固線溶系動態の報告は少ないが、今回 DIC の診断基準を参考に評価を行った。FDP の増加 ($> 10 \text{ mg/dl}$) は 72% の症例で認めたが、PT-INR 延長 (> 1.25) は 13%、Fibrinogen の軽度低下 ($100\text{--}150 \text{ mg/dl}$) は 8%、著明な低下 ($< 100 \text{ mg/dl}$) は 2% の症例でのみ認められた。

104 例の遺伝子解析では、本邦では白色人種に比べ *C3* 変異の割合は高く (31%)、*CFH* 変異の割合は低い (10%) ことが分かった。また *C3* 変異を有していた 32 例のうち、16 家系 24 例の患者で *C3 p. I1157T* 変異を有していた。*C3* や *MCP* 変異を有する症例の多くは小児期に aHUS を発症していたが、一方で *CFH* 変異の多くは成人期発症であった。また家族発症は *C3* と *MCP* 変異に多く見られた。血清 *C3* 値については原因因子による違いを認め、*C3* 及び *MCP* 変異の約半数と抗 CFH 抗体陽性例の 89% で低下を認めたが、単一データによる原因因子の推定は困難であった。なお本コホートでは、*CFI* や *CFB* 変異を有する症例は同定されなかった。

転機の判明した 104 例の症例において、急性期の死亡率は 3.5%、腎死率は 12.4% であり、中央値 2.5 年の追跡では、全死亡率は 5.3%、腎死率は 12% であった。腎死の割合に関しては *CFH* 変異や原因未同定例で有意に高かった。再発は *DGKE* 変異、*C3* 変異例の 77%、*MCP* 変異例の 50%、*CFH* 変異例の 38% でみられ、それ以外では再発は見られなかった。治療詳細は 101 例で得られ、初回発作時、74 例の

患者は血漿療法を施行され、うち 33 例でエクリズマブが併用されていた。再発後にエクリズマブ開始された例も含めると、使用中断された例は 13 例で、内 *C3 p. I1157T* 変異の 1 例で再発を認めた。また維持療法として継続使用されたのは 27 例で、内 *DGKE* 変異の 1 例で再発し、エクリズマブの投与期間の短縮にて寛解を得られた。

本コホートで有意に頻度の高かった *C3 p. I1157T* 変異の特徴を調べるため、その他の *C3* 変異を有する症例と臨床的特徴の比較を行った。*p. I1157T* 変異を有する症例では、有意に高い再発率を示したものの、多くは支持療法や血漿療法のみで寛解に至っており、予後が良好であるという特徴を認めた。

抗 CFH 抗体陽性例の解析では、本コホートで特定された全 22 例中、16 例で詳細な解析を行った。発症年齢は二相性を示し、63%の症例が小児期に、38%は成人期に発症していた。抗 CFH 抗体陽性例に対する治療は、血漿交換及び自己抗体産生抑制のための免疫抑制療法の有効性が知られており、また近年では特に急性期におけるエクリズマブ使用の有効性の報告もされている。詳細な解析でもこれら 3 療法のいずれかが行われた例がほとんどであり、全例で血清学的寛解を得られた。さらには腎死に至った 2 例も 1 年後には腎代替療法からの離脱が可能であった。小児例はほぼ全例で腎機能の回復が得られる一方、成人例では全例で腎障害が残存した。再発は中央値 1.0 年の追跡において、全ての症例で認められていない。CFHR1 の解析では、Western Blot 解析では 25%のみでしか CFHR1 欠損が認められず、また MLPA 解析及び whole genome による遺伝子学的解析においても確認が得られた。

以上より、本邦最大、そしてアジアにおいても最大級のコホートにおいて aHUS の遺伝子背景及び臨床的特徴を発表した (Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Fujisawa M, et al. Clin Exp Nephrol. 2018. [Epub ahead of print], the final publication is available at Springer via <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-1549-3>)。本邦では諸外国とは異なる遺伝的背景を有することが示唆され、特に好発する *C3 p. I1157T* 変異は頻回な再発と関連しているが、他の *C3* 変異を有する症例に比べ予後が良好であることを明らかにした。加えて新たに、抗 CFH 抗体陽性例においても既報と比較して予後良好であり、更に因果関係は不明であるが、*CFHR1* 欠失の頻度が少ないことを明らかにした。また同時に、本邦での治療の実際、特に維持療法としてのエクリズマブの使用に関しても詳細に検討を行った。これらの結果が原因因子の特定の重要性を強調するとともに、今後もさらなる症例の蓄積が必要と考えられる。