

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08692

研究課題名(和文) 補体活性と糖鎖異常に着目した二次性血栓性微小血管症(TMA)の病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of secondary thrombotic microangiopathy (TMA) focusing on complement activity and glycan abnormalities

研究代表者

勝野 敬之 (Katsuno, Takayuki)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60642337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：血栓性微小血管症(TMA)の実態を調査するため、日本腎臓学会による腎生検レジストリー(J-RBR)のデータを活用した横断研究を実施した。2007年から2017年の10年間で38,495例の腎生検症例が登録されており、そのなかでTMAと診断された症例は152症例(0.39%)であった。TMAの基礎疾患としては、溶血性尿毒症症候群(HUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 16.4%、膠原病 17.1% 薬剤性16.4%が多い結果であった。小児・成人・高齢者の比較では、高齢者で有意に腎機能が低下しており、糖尿病や高血圧などによる潜在的な内皮障害がTMA病態を促進させて可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TMAの原因は多彩であり、その病態解明が必要である。研究では薬剤性や膠原病関連TMAが多く存在することが明らかとなった。近年、悪性腫瘍や膠原病の治療分野において分子標的薬は目覚ましい進歩を遂げ、適応疾患が拡大している。しかし使用頻度の増大を背景に、薬剤性TMAによる腎障害の報告が明らかに増加しており、治療レジメの変更を余儀なくされる症例も少なくない。二次性TMAのコホート研究では、腎予後および生命予後とも不良であった。二次性TMAの早期診断法や治療法の開発が今後も必要である。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate the actual condition of TMA in Japan, we conducted a cross-sectional study using the data of the renal biopsy registry (J-RBR) by the Japanese Society of Nephrology. During the 10 years from 2007 to 2017, 38,495 renal biopsy cases were enrolled, of which 152 (0.39%) were diagnosed with TMA. The most common underlying diseases of TMA were hemolytic uremic syndrome (HUS) / thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 16.4%, collagen disease 17.1%, and drug-induced 16.4%. A comparison of children, adults, and the elderly showed that renal function was significantly reduced in the elderly, suggesting that potential endothelial damage due to diabetes and hypertension may promote TMA pathology.

研究分野：膠原病関連腎障害

キーワード：血栓性微小血管症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)は、細小血管障害性溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓による臓器機能障害を3主徴とする病態である。TMAの代表的疾患として溶血性尿毒症症候群(HUS)と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があり、以前はTTP/HUSとして包括的診断名を用いられてきた。2001年にvon Willebrand因子の特異的切断酵素(ADAMTS13)が発見され、TTP診断におけるブレークスルー指標となった。また、HUSと扱われていた症例の中に特徴的な下痢を伴わない非典型HUS(atypical HUS : aHUS)の病態解析が飛躍的に進み、現在では補体経路の異常活性化を背景とした補体関連HUSとして新たな疾患概念が確立しつつある。aHUSでは抗補体薬の登場により、診断および治療が劇的に進歩している。そもそもTMAは臨床所見から診断されることが原則となるが、一方で、腎病理所見からTMAと診断される症例が増加してきている。その中には、臨床的にはTMAと診断されない症例も少なからず存在するものと思われる。分子標的薬など新規薬剤の登場や臓器移植件数の増加などを背景に、多種多様な疾患によるTMAが判明してきている。これまでに、本邦におけるTMA病理診断時の臨床像について十分な症例数に基づいた調査は少ない。TMAの早期診断や予後改善のために、臨床疫学調査ならびに病態解明に関する研究が必要である。

2. 研究の目的

TMAの臨床病理学的特徴を明らかにし、その病態を解明する。またこれまでの研究で、補体活性化が腎障害を増悪させることを見出してきたため、TMA病態と補体活性化との関連についても検証する。

3. 研究の方法

10年間の腎病理レジストリーよりTMA症例を抽出し、その臨床所見の特徴を横断研究として解析する。また膠原病関連TMAの予後を追跡し、補体活性化を背景とした疾患活動性に関連するバイオマーカーの探索を行う。

4. 研究成果

TMAの実態を調査するため、日本腎臓学会による腎生検レジストリー(J-RBR)のデータを活用した横断研究を実施した。2007年から2017年の10年間で38,495例の腎生検症例が登録されており、そのなかでTMAと診断された症例は152症例(0.39%)であった。TMAの基礎疾患としては、溶血性尿毒症症候群(HUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 16.4%、膠原病 17.1% 薬剤性 16.4%が多い結果であった。このほかにも臓器移植関連、高血圧、妊娠、悪性腫瘍などTMAの原因は多彩であった。疫学的には小児から高齢者まで幅広くTMAを発症していた。小児はHUS/TTPが有意に多いが、成人期以降では二次性TMAの頻度が増加する傾向が認められた。小児・成人・高齢者の比較では、高齢者で有意に腎機能が低下しており、糖尿病や高血圧などによる潜在的な内皮障害がTMA病態を促進させて可能性が示唆された。この結果はClin Exp Nephrol. 2020 May 15. doi: 10.1007/s10157-020-01896-7にて報告した。二次性TMAのなかでも頻度の高い膠原病関連TMAに関しては、抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome : APS)に着目し、APSにおける腎障害を報告した(J Clin Rheumatol. 2019 Nov 8. doi:10.1097/RHU.0000000000001173)。二次性TMAの原因として多くを占める膠原病関連TMAに関する後ろ向き研究では、腎死亡率は33.3%、生存率53.9%(1年生存率61.5%)と腎予後、生命予後ともに不良である結果が示された。膠原病関連TMAの腎予後を改善する治療法の開発

が重要課題である。また膠原病関連 TMA において、血中可溶性 C5b-9 が上昇している症例が存在することが判明し、二次性 TMA なかでも膠原病関連 TMA における補体活性化との関連が示唆された。近年、悪性腫瘍や膠原病の治療分野において分子標的薬は目覚ましい進歩を遂げ、適応疾患が拡大している。しかし使用頻度の増大を背景に、薬剤性 TMA による腎障害の報告が明らかに増加しており、治療レジメの変更を余儀なくされる症例も少なくない。二次性 TMA の早期診断法や治療法の開発が今後も必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katsuno T, Ito Y, Kagami S, Kitamura H, Maruyama S, Shimizu A, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H, Kashiwara N	4. 巻 -
2. 論文標題 A Nationwide Cross-Sectional Analysis of Thrombotic Microangiopathy in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-020-01896-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nobata H, Katsuno T, Kachi A, Kinashi H, Banno S, Ito Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Diversity of Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome by Nephropathy Based on Pathological Findings and Treatment Responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Rheumatol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RHU.0000000000001173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takayuki Katsuno
2. 発表標題 Renal Prognosis and Efficacy of Plasma Exchange in Scleroderma Renal Crisis
3. 学会等名 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丸山 彰一 (Maruyama Shoichi) (10362253)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坪井 直毅 (Tsuboi Naotake) (50566958)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	伊藤 恭彦 (Ito Yasuhiko) (60402632)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	
研究分担者	三嶋 秀行 (Mishima Hideyuki) (70520881)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関