

公募助成「CKD（慢性腎臓病）病態研究助成」研究サマリー

研 究 名	免疫チェックポイント阻害薬とゲムシタビン併用による腎障害発症の分子病態解明
所 属 機 関	京都大学医学部附属病院
氏 名	勝部 友理恵
血栓性微小血管障害症（TMA）は、血小板減少、溶血性貧血、腎障害を特徴とする重篤な病態であり、ゲムシタビン（GEM）は薬剤性 TMA の原因薬剤の一つである。デュルバルマブ併用 GEM/CDDP 療法中に GEM 投与に起因すると考えられる TMA（GiTMA）の症例を経験した。本研究では、GEGiTMA の病態進行について、薬剤性腎障害、補体関連遺伝子多型および血管内皮障害の観点から検討するため、臨床検体を用いた GiTMA 症例の病態解析ならびに当院 GEM 投与症例を対象とした後方視的解析を行った。 単一症例に対する TMA 関連遺伝子解析では、既知の病的バリエーションは同定されなかった。一方、トロンボモジュリンをコードする THBD 遺伝子にホモ接合体変異 <i>THBD</i> c.1418C>T（rs1042579）を認めた。さらに京都大学医学部附属病院において 2010 年から 2025 年までに GEM を投与された 2,494 例を対象に、後方視的観察研究を実施したところ、解析対象には 2,494 例、計 69,280 行の時系列検査データが含まれた。CRE が Baseline から 0.3 mg/dL 以上、または 1.2 倍以上上昇した場合を腎機能低下イベントと定義したところ、1,061 Interval、患者単位では 1,025 例に CRE 上昇イベントを認めた。臨床的に TMA が疑われた症例は 25 例であった。WBC、PLT、Hb、CRE、LDH の時系列変化を用いた探索的クラスター解析では、2,676 Interval が 5 つの時系列パターンに分類された。このうち、CRE 変動が大きく、LDH 上昇および Hb 低下を伴うクラスターに TMA 疑い症例が比較的多く含まれていた。TMA 疑い症例 25 名のうち、1 名においてバイオリバンク検体の利用が可能であった。治療後の経時的な血漿検体を用いて、sC5b-9、Syndecan-1、HMGB1 および可溶性トロンボモジュリン（sTM）を測定した。その結果、sC5b-9 は大きな変動を示さなかった一方、Syndecan-1 および sTM は GEM 投与後に上昇し、HMGB1 は TMA 発症時および血栓症発症時点で上昇を認めた。 GEM 投与後に TMA を発症した単一症例において、<i>THBD</i> 遺伝子変異に加えて Syndecan-1、sTM、HMGB1 の病態進行に伴う変動を認めた。また、GEM 投与症例 2,494 例の後方視的解析により、TMA 疑い症例全例で CRE 上昇イベントを認め、CRE 変動、LDH 上昇および Hb 低下を伴う時系列パターンに TMA 疑い症例が比較的多く含まれる傾向を確認した。本研究は探索的検討であり、GiTMA の診断指標を確立するものではないが、今後、早期介入が必要な症例を把握するための発症予測モデルの構築、検査値推移に基づくフェノタイプの再分類、および定量すべきバイオマーカーの選択につなげることで、薬剤師による継続的な副作用フォローを支援する基礎的知見になると考えられる。	