

(主任研究者 佐多徹太郎)

- b. UpToDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

【参考文献】

1. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P: Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 101-104. (レベル 4)
2. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A: Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012; 60: 694-700. (レベル 4)
3. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S: Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-152. (レベル 4)
4. 柳澤 敦広, 乾 健彦, 生井 良幸, 高梨 潤一, 藤井 克則, 水口 雅, 関根 孝司, 五十嵐 隆. 溶血性尿毒症症候群に併発した急性壊死性脳症. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2009; 22: 161-165. (レベル 5)
5. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT: Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327-1330. (レベル 5)
6. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat-Michel G, Pietrement C, Champion G, Ulinski T, Deschenes G: Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1218-1228. (レベル 4)
7. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M: Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 1089-1093. (レベル 4)

IV. HUS の後遺症

1) HUS の腎後遺症 (担当 幡谷浩史・伊藤秀一)

HUS患者の腎後遺症は、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧である。

HUS患者の約20 - 40%が慢性腎臓病 (CKD) に移行する。CKDは末期腎不全や心血管合併症の危険因子である。

- 1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が7日以上HUS患者では成人まで
- 2) 2歳未満で急性期血清Crの最高値が1.5 mg/dl以上のHUS患者では成人まで
- 3) 経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧などの腎後遺症を合併したHUS患者は成人まで
- 4) 上記以外のHUS患者は腎後遺症がなければ発症後5年までアルブミン尿、蛋白尿、腎機能、血圧などの定期的評価を推奨する。(推奨グレードB)

HUS患者に対する急性期の腎生検は、急性期の病理所見が予後と相関せず、出血の危険性も高いため推奨しない。(推奨グレードC2)

【解説】

1. HUS の腎後遺症

HUS の急性期死亡率は欧米では2 - 6% (1)、わが国では1.5% (2)である。死亡の88%は急性期に生じる (3)。急性透析療法や小児集中治療技術の進歩により、1980年代に比較し、その生存率は著明に改善した (a)。HUS患者の約40%は急性期に無尿を呈し (1)、その約40 (b) - 60% (1, c)が急性透析療法を必要とする。わが国の全国調査でも乏尿・無尿が47%、透析導入は27%であった (2)。急性期に透析療法を必要とした患者のほとんどが透析療法から離脱する。しかし、長期的には、HUS患者の約20 - 40%がCKDに移行するという大きな問題がある (4)。CKDは心血管疾患や末期腎不全の危険因子であるため、継続的な管理が必要とされる。

1950年から2001年までに発表された49論文3,476名のメタアナリシスでは、死亡が9%、末期腎不全は3%であった。そのうち1年以上経過観察しえた生存者2,372名の25%が腎後遺症を合併した。その症状と頻度は、腎機能障害15.8% (GFR; 60-80 mL/min/1.73m²: 8%、30-59 mL/min/1.73m²: 6%、5-29 mL/min/1.73m²: 1.8%)、蛋白尿15%、高血圧10%であった (重複回答) (5)。

HUS患者では、蛋白尿より鋭敏な腎傷害の指標とされるアルブミン尿がCKDの早期発見に有用である。発症3年および約6年後のHUS患者と健常者の比較では、HUS患者では軽度腎機能低下やアルブミン尿の頻度 (各30、40%)が高かった (6, 7)。

また、高血圧はHUSの重要な腎後遺症である (8)。急性期には約25%の患者が高血圧を合併するが、慢性期にも約10%の患者に合併する (5)。高血圧は、蛋白尿が残存する患者や腎機能障害を呈する患者に発症しやすいが (9)、単独に発症することもある。患者に24時間持続血圧モニターを行うと、通常の診察では検出できない高血圧を明らかにすることができる (10)。

以上のことから、HUS患者では腎後遺症の合併が多く、長期的腎予後は必ずしも良好ではない。そのため、患者に応じた経過観察が必要となることが多い。

2. 腎機能予後の予測因子と経過観察

腎後遺症の危険因子は、急性期の乏尿・無尿期間や透析期間である (11)。無尿期間が7~10日を超えると、蛋白尿、腎機能低下、高血圧などの腎後遺症が増加することが

知られている (12 - 15)。また、透析期間との相関も報告されている (5, 10)。また、5 週間以上の透析を必要とした患者では完全な腎機能の回復は望めない (5)。

一方、HUS の発症 5 年以内に腎機能低下 (80 mL/min/1.73m² 以上)、蛋白尿、高血圧を呈さない患者では、その後の新たな腎後遺症の発生は殆どないとの報告がある (5)。しかし、無尿を呈さず、透析も必要としなかった患者でも、急性期の血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dL を超える場合には、発症 5 年以降に蛋白尿や腎機能障害を発症したとの報告がある。ただし、この報告では発症年齢の平均が 13.8 か月 (3 - 58 か月) と低年齢であり、腎機能が発達段階であったことが腎後遺症の出現に影響した可能性も否定できない (16)。

また、EHEC O157 による消化管感染症に罹患した 951 名の小児患者では、血圧、eGFR が正常で、微量アルブミン尿も認めなかったため、長期経過観察は不要としている (17)。

以上より、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能、血圧などを含む定期的評価を

- 1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が7日以上患者では成人まで
- 2) 2歳未満で急性期血清Crの最高値が1.5 mg/dl以上の患者では成人まで
- 3) 経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧などの腎後遺症を合併した患者は成人まで
- 4) 上記以外の患者は腎後遺症がなければ発症5年まで

行うことを推奨する。

急性期に実施した腎生検の組織所見から長期的な腎予後は予測できないとされている。しかし、急性期ではなく退院までの亜急性期に行った腎生検で、皮質壊死や 50% 以上の糸球体に血栓性微小血管症を認める場合には長期の腎予後 (平均 18 年) が悪い (13)。急性期の腎生検の適応は、HUS の診断に苦慮する患者のみが対象であるが (d)、出血の危険が高い場合は開放腎生検も考慮する。しかし、亜急性期や慢性期にも高度の腎機能障害や蛋白尿が持続する症例では、腎生検は適切な治療選択や長期予後の推定の一助となる。

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[Majr] AND ("kidney"[TW] OR "renal"[TW] OR "Urination Disorders"[MH] OR proteinuria[TW] OR "beta 2-Microglobulin/urine"[MH] OR "Creatinine"[MH] OR "Biopsy"[MH]) AND (prognosis[TW] OR "Epidemiologic Studies"[MH] OR mortality[TW] OR systematic[SB]) AND Humans[MH] AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT] : "2012/08/31"[EDAT]=339件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (腎予後/AL or 腎生検/AL or 尿蛋白/AL or 蛋白尿/TH or 蛋白尿/AL or 尿β2MG/AL or "Beta 2-Microglobulin"/TH or "Creatinine Clearance"/TH or クレアチニン・クリアランス/AL) and PT=会議録除く and CK=ヒト and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=40件

【参考にした二次資料】

- a. Johnson S, Taylor CM. Hemolytic uremic syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P,

Yoshikawa N (eds), Pediatric Nephrology 6th ed. Pp.1155-1180, Springer-Verlag, Berlin, 2009

- b. Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1995; 48:2-19.
- c. Bakkaloglu SA, Schaefer F. Diseases of the Kidney and Urinary Tract in Children. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM ed, Brenner and Rector's The Kidney 9th ed. Pp.2622-2679, Elsevier, Philadelphia, 2012
- d. UpToDate: Treatment and prognosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. Version 18.0

【参考文献】

1. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB: Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500. (レベル 4)
2. 吉矢 邦彦, 里村 憲一, 神岡 一郎. 腸管出血性大腸菌感染症の治療 溶血性尿毒症症候群の疫学、治療成績に関する統計(全国調査研究より). *小児感染免疫* 2007; 19: 59-64. (レベル 4)
3. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysker T, Pavia AT: Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1656-1662. (レベル 4)
4. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS: Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
5. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Mastsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Hyanes RB, Clark WF: Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360-1370. (レベル 4)
6. Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Macnab J, Suri RS, Haynes RB, Mastsell D; Walkerton Health Study Investigators: Microalbuminuria three years after recovery from *Escherichia coli* O157 hemolytic uremic syndrome due to municipal water contamination. *Kidney Int* 2005; 67: 1476-1482. (レベル 4)
7. Sharma AP, Filler G, Dwight P, Clark WF: Chronic renal disease is more prevalent in patients with hemolytic uremic syndrome who had a positive history of diarrhea. *Kidney Int* 2010; 78: 598-604. (レベル 4)
8. Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB: Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 195-200. (レベル 4)
9. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM: Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 1991; 303: 489-492. (レベル 4)
10. Small G, Watson AR, Evans JH, Gallagher J: Hemolytic uremic syndrome: defining the need for long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1999; 52: 352-356. (レベル 4)
11. Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W: Childhood haemolytic uraemic syndrome: long-term outcome and prognostic features. *Eur J Pediatr* 1994;153: 38-42. (レベル 4)
12. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR: Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156-160. (レベル 4)
13. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M: Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1996; 46: 39-41. (レベル 4)
14. Hüsemann D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JH, Filler G: Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol*

- 1999; 13: 672-677. (レベル 4)
15. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL: Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1303-1308. (レベル 4)
 16. Cobeñas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC: Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1343-1347. (レベル 4)
 17. Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Thiessen-Philbrook HR, Matsell D: Absence of renal sequelae after childhood *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis. *Kidney Int* 2006; 70: 807-812. (レベル 4)

2) HUS の腎外後遺症 (担当：五十嵐隆)

HUS患者では、消化管後遺症(胆石、慢性膵炎、大腸狭窄など)、糖尿病、神経学的後遺症、認知行動障害、循環器系後遺症などの腎機能障害以外の障害が残ることがある。そのため、治癒後も最低限5年間は定期的に経過観察すべきである。(推奨グレードB)

また、特定の障害が残存した場合には成人への移行を含めた長期にわたる適切な対応が必要である。

【解説】

1. 消化管後遺症

胆石、慢性膵炎、大腸狭窄などの後遺症が生じることが知られている (1)。大腸の狭窄により慢性便秘、腹痛などを呈し、内科的治療に反応しない場合、外科的に狭窄部の大腸を切除することが必要になる (2)。

2. 糖尿病

HUS の急性期に膵臓の血管の微少血栓により膵外分泌腺が障害されてインスリン分泌能が低下し、糖尿病が発症する。その頻度は欧米では 1.7 - 3.2% とされる (3, 4)。透析を必要とした患者や中枢神経症状を呈した患者に糖尿病が出現しやすい。急性期に発症した糖尿病の 1/3 程度が永続性の糖尿病となる。まれに急性期に発症した糖尿病が改善後、何年も後に再発することがある。HUS の合併をみない EHEC 感染症では糖尿病を発症することはないとされる。

3. 神経学的後遺症

急性期に出現する痙攣、意識障害などの中枢神経障害は腎機能障害の強い患者に出現する傾向がある (5)。一方、急性期に痙攣、意識障害などの急性脳症の症状があっても、その後神経学的後遺症がなく回復した報告も見られる。一部の患者の後遺症として、慢性の痙攣(てんかん)、片麻痺、皮質性失明、精神運動発達障害などが報告されている (6, 7)。

4. 認知行動障害

急性期の HUS から回復した患者に軽度の認知行動上の障害が出現する (8)。一方、急性期に明らかな神経学的異常のなかった HUS 患者では、その後学習障害、行動異常、注意欠陥などの認知行動上の異常は見られないとする報告もある (9)。

5. 循環器系後遺症

急性期の HUS に心筋炎、心臓微細血栓症、拡張型心筋症、心タンポナーデ、心筋虚血などが発症することが知られている (a, 10 - 12)。しかしながら、それらの長期的予後については不明である。

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[Majr] AND ("Digestive System Diseases"[Majr] OR "Diabetes Mellitus"[MH] OR "Cardiovascular Diseases"[MH] OR "Neurologic Manifestations"[Majr] OR "Nervous System Diseases"[Majr]) AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND

"1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=324件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH) and (SH=合併症) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=97件

【参考にした二次資料】

- a. Siegler R: Cardiovascular involvement in the hemolytic uremic syndrome. In: Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL (eds), Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Dekker, New York, pp.143-149, 1992

【参考文献】

1. Crabbe DCG, Broklebank JT, Spicer RD: Gastrointestinal complications of the haemolytic uraemic syndrome. J Roy Soc Med 1990; 83: 773-775. (レベル 5)
2. Brandt JR, Joseph NW, Fouser LS, Tarr PI, Zelikovic I, McDonald RA, Avner ED, McAfee NG, Watkins: Cholelithiasis following *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1988; 12: 222-225. (レベル 5)
3. Suri RS, Mahon JL, Clark WF, Moist LM, Salvadori M, Garg AX: Relationship between *Escherichia coli* O157:H7 and diabetes mellitus. Kidney Int Suppl 2009; 112: S44-S46. (レベル 4)
4. Suri RS, Clark WF, Barrowman N, Mahon JL, Thiessen-Philbrook HR, Rosas-Arellano MP, Zarnker K, Garland JS, Garg AX: Diabetes during diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 2556-2562. (レベル 4)
5. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, Brun M, Ranchin B, Bandin F, Cloarec S, Bourdat-Michel G, Pietrement C, Champion G, Ulinski T, Deschenes G: Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1218-1228. (レベル 5)
6. Brasher C, Siegler R: The hemolytic-uremic syndrome. West J Med 1981; 134: 193-197. (レベル 5)
7. Sheth KJ, Swick HM, Naworth N: Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. Ann Neurol 1986; 19: 90-93. (レベル 4)
8. Schlieper A, Rowe PC, Orrbine E, Zoubek M, Clark W, Wolfish N, McLaine PN: Sequelae of hemolytic uremic syndrome. Arch Dis Child 1992; 67: 930-934. (レベル 4)
9. Schlieper A, Orrbine E, Wells GA, Clulow M, McLaine P, Rowe P: Neuropsychological sequelae of haemolytic uraemic syndrome. Investigators of the HUS Cognitive Study. Arch Dis Child 1999; 80: 214-220. (レベル 4)
10. Poulton J, Taylor CM, De Giovanni JV: Dilated cardiomyopathy associated with haemolytic uraemic syndrome. Br Heart J 1987; 57: 181-183. (レベル 5)
11. Mohammed J, Filler G, Price A, Sharma AP: Cardiac tamponade in diarrhea-positive haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 679-681. (レベル 5)
12. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR: Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004; 19: 345-348. (レベル 5)

V. 成人の HUS の診断・治療

1) 成人の HUS の診断 (担当: 要 伸也)

1. 成人の HUS の診断

成人HUSの原因は様々であり、とくに血便がない場合は志賀毒素以外の要因を検索すべきである (推奨グレードA)。

【解説】

成人の HUS は小児と比較して原因疾患が大きく異なる。成人においては、ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombopondin type 1 motifs 13) の低下による血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) やさまざまな原因による非典型的 HUS が多数を占めている (1 - 4, a - f) (表 1)。成人では、当初 HUS と TTP の区別がはっきりしないことも多く、確定診断がつく前に治療 (とくに血漿交換) を施行する決断を迫られることより、まず TTP/HUS (あるいは HUS/TTP) とまとめて扱われることが多い。一方、小児では大部分を占める志賀毒素による典型的 HUS (EHEC 感染症による HUS) は成人では TTP/HUS 患者全体の 5 - 10% 程度である (a, b)。

したがって、成人において HUS が疑われた場合、血便を伴うときはまず EHEC 感染症による HUS を第一に考えるが、血便がなければ TTP/HUS の原因疾患や類似疾患の可能性を考慮する。血便を伴わない下痢は EHEC による HUS 以外の TTP/HUS でも約 30% に見られるためである。TTP や非典型 HUS (EHEC による HUS 以外の HUS) では通常血便を伴わないが、虚血性腸炎や消化性潰瘍を合併した時に血便を認めることがある。

表 1 のように、TTP や非典型 HUS の原因は多岐に及び、病歴や検査をもとに基礎疾患の検索を行う (非典型 HUS の詳細については他項を参照) (e)。DIC、悪性高血圧・強皮症腎、抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid antibody syndrome) も HUS の診断基準を満たすことがあるが、通常は TTP/HUS と区別される (a)。

予後は原疾患によるが、成人 HUS では、一般に高齢者ほど短期的な生命予後が悪く、腎機能が長期予後を規定するとの報告がある (4)。

表 1. 成人の HUS の原因疾患と頻度 (3, f)

-
- ・ TTP (ADAMTS13 欠乏ないし ADAMTS13 に対する抗体による) 約 30 - 40%
 - ・ STEC-HUS 5 - 10% 程度
 - ・ その他の非典型的 HUS (合計で約 40 - 50%)
 - 先天性 (補体制御因子の遺伝子異常) 1% 以下
 - 薬剤 約 5 - 15%
 - キニーネ
 - カルシニューリン阻害薬: シクロスポリン、タクロリムス
 - 抗悪性腫瘍薬: マイトマイシン C、ゲムシタビン
 - 抗血小板薬: チクロピジン、クロピドグレル
 - 妊娠に伴うもの (HELLP 症候群、妊娠高血圧など) 約 5%
 - 感染 (HIV、肺炎球菌、インフルエンザウイルスなど) 約 5%
 - 自己血液幹細胞移植に伴うもの 約 5%
 - 自己免疫疾患 (SLE など) 約 15 - 25%
 - 悪性腫瘍 約 5%
-

2. 成人の HUS の治療

成人 HUS の治療の基本は、小児と同様、基礎疾患の治療と HUS の各症状に対する対症療法および全身管理である（推奨グレード A）。

重症の成人 HUS では、原因が特定できなくても、初期からの血漿交換を推奨する（推奨グレード C1）。

血漿交換がすぐに施行できない場合は、血漿輸注を考慮する（推奨グレード C1）。

【解説】

成人の HUS の治療も小児と同様に対症療法が基本である。さらに、成人では HUS/TTP の原因疾患に対する治療が必要である。対症療法は適切な輸液療法、輸血、栄養管理、透析を含めた AKI の治療などの全身管理が重要である (g)。以前は TTP/HUS の生存率は 10%以下と予後不良であったが、早期からの血漿交換や血漿輸注により大幅に改善した (90%以上) (5-9, h)。血漿交換療法の絶対適応は、ADAMTS13 活性の低下による TTP、補体制御因子の異常による非典型 HUS の大部分 (membrane cofactor protein/CD46 の異常を除く) である (9, g - i)。そのほか、マイトマイシン C 以外の薬剤、HIV 感染などに伴う HUS も適応となる。一方、悪性腫瘍・血液幹細胞移植に伴う HUS、EHEC-HUS の多くは血漿交換の適応にならない。全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患では、ステロイド薬・免疫抑制薬に反応しない重症例に考慮される。実際には HUS の原因の確定に時間を要し、重症患者では 1-2 日の治療開始の遅れが致命的な結果になりうるため、TTP や非典型 HUS を疑った場合は早期からの血漿交換療法が推奨される。治療開始前に患者の血漿などの臨床検体を保存し、原因疾患の診断を進める。原因疾患に血漿交換療法の適応がない場合は同療法を中止する。

血漿交換療法開始後、数日間は全血漿交換を連日行い、血小板数が正常化するまで継続する。血小板数や LDH などが改善すれば、徐々に治療間隔を延ばす。直ちに血漿交換療法を開始できない場合、とりあえず血漿輸注を行う (7)。血小板輸血は、血栓形成を助長するとの報告もあるが、Oklahoma TTP-HUS registry の解析では血栓形成に有意差はなかった (10)。したがって、血小板減少による出血やその危険性が高い場合には血小板輸血を考慮する。

自己免疫的機序が関与する疾患には、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与を考慮する。ADAMTS13 抗体による TTP へのリツキシマブの有効性は確立していないが、治療抵抗例や再発例には考慮してよい (h)。

なお、TTP や非典型 HUS に対する抗血小板薬の有効性は認められていない (h)。

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

("Hemolytic-Uremic Syndrome"[Majr] OR ("Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[MH] AND "Hemolytic-Uremic Syndrome"[MH])) AND "adult"[TW] AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=549件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80

～)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=160件

【参考にした二次資料】

- a. UpToDate: Causes, Diagnosis, and Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults.
- b. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035-1050. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927.
- c. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927-1935.
- d. Clark WF, Hildebrand A: Attending rounds: microangiopathic hemolytic anemia with renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 343-347.
- e. 香美祥二、岡田浩一、要伸也、佐藤和一、南学正臣、安田隆、服部元史、芦田明、幡谷浩史、日高義彦、澤井俊宏、藤丸季可、藤村吉博、吉田瑤子、日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群Scully群診断基準、社団法人日本腎臓学会
<http://www.jsn.or.jp/guideline/ahus/php>
- f. Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H: Thrombotic microangiopathy. In: Tanaka K & Davie EW (eds.), *Rec Adv Thromb Hemost*, 1st ed. Vol XXI. Tokyo, Springer, 2008: pp625-639.
- g. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116:4060-4069.
- h. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ on behalf of a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society: Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2012; 148: 37-47.
- i. M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ on behalf of British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-335.

【参考文献】

1. Melnyk AMS, Solez K, Kjellstrand CM: Adult hemolytic-uremic syndrome: a review of 37 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2077-2084. (レベル 4)
2. Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Costa M-A, Haymann J-P, Sraer J-D, Rondearu E: Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1228-1234. (レベル 4)
3. George JN: The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int* 2009; 75: S8-S10. (レベル 4)
4. Schieppati A, Ruggenti P, Cornejo RP, Ferrario F, Gregorini G, Zucchelli P, Rossi E, Remuzzi G: Renal function at hospital admission as a prognosis factor in adult hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1640-1644. (レベル 4)
5. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325:398-403. (レベル 4)
6. von Baeyer H: Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002; 6:320-328. (レベル 4)
7. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth ST, Murphy MF: A systematic review of

- randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; 17: 17-35. (レベル 1)
8. Forzley BR, Sontrop JM, Macnab JJ, Chen S, Clark WF: Treating TTP/HUS with plasma exchange: a single centre's 25-year experience. *Br J Haematol* 2008; 143: 100-106. (レベル 5)
 9. Clark WF: Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial* 2012; 25: 214-219. (レベル 4)
 10. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN: Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; 49:873-887. (レベル 4)

2) EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療 (担当: 要 伸也)

1. EHEC 感染症による成人の HUS の臨床的特徴

小児に比べ頻度は低いですが、成人においても流行性または散発性に EHEC 感染症による HUS が発症する。
高齢者は EHEC に感染すると HUS を発症しやすく、生命予後も悪い。

【解説】

EHEC 感染症による成人の HUS 患者は TTP/HUS 患者全体の 5 - 10% 程度である (a)。散発性感染、集団感染のいずれも見られるが、高齢者の介護施設などで集団感染が発生しやすい。成人では散発性感染は女性に多く、集団感染でもやや女性に多い (1, 2)。EHEC 感染症による HUS の起因菌としては、小児と同様に O157 が多く、その他に O104, O111, O145, O26, O121 などが報告されている (a)。2011 年のドイツ、日本における O104 (2)、O111 (b) の集団感染では患者の主体は成人であった。

Oklahoma registry に登録された成人の EHEC O157 による HUS 患者 21 名 (21 歳 - 89 歳: 中央値 59 歳) と小児の 5999 名との比較では、成人例は小児例と比べ中枢神経症状が重症で、貧血や血小板減少の程度が強く、生命予後も不良であった (1)。

2011 年のドイツにおける O104 の集団感染では成人例が大部分を占め、HUS の発症は成人女性に多かった。HUS 発症例と非発症例の間で臨床像に差はなかったが、成人例 (平均年齢 37 歳) は小児例 (平均年齢 10 歳) に比べ、血便の出現率が高いにもかかわらず HUS 発症率は低かった (2)。成人の EHEC 感染症による HUS 発症頻度が小児よりも少ない理由は、いまだ不明である。成長に伴う消化管の志賀毒素受容体 (Gb3) の発現状態の変化については、ヒトでは不明である (c)。

高齢者では、EHEC 感染後に HUS を発症しやすく、AKI や中枢神経合併症を伴う重症例も多く、生命予後不良と報告されている。よって、高齢者では EHEC 感染時の十分な経過観察と HUS 発症早期からの全身管理が求められる。高齢者が重症化しやすい理由として、志賀毒素に対する抗体価の低下 (3) や胃の感染防御能の低下 (胃酸分泌の低下、胃切除、制酸薬の使用) (4) などが推測されている。

2. EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療

EHEC 感染症による成人の HUS に対する治療は、小児と同様に対症療法を中心とする全身管理が基本である (推奨グレード A)。

EHEC 感染症による中枢神経症状を伴う成人の重症 HUS に対し、血漿交換療法、あるいは免疫吸着と IgG 静注の併用療法が生命予後を改善する可能性があり、考慮してよい (推奨グレード C1) (保険は非適用)

抗菌薬とエクリズマブは、EHEC 感染症による成人の HUS に対する有効性が十分に証明されていないため、現時点では推奨されない (推奨グレード C2)。

【解説】

治療の基本方針は小児と同様で、輸液療法・輸血・血圧管理・AKI に対する対症療法を含めた全身管理が重要である。重症患者では、透析療法や呼吸循環管理などの集中治療を行う。EHEC 感染症による成人の重症 HUS に対する血漿交換療法は生命予後を改

善するとの報告もある(5, 6)。2011年のデンマークでのO104による集団感染において(6)、意識障害、痙攣などの中枢神経症状を伴う成人の重症HUSに対して、早期からの血症交換療法を行い、その有効性を報告した。一方、同年のドイツでのO104による集団感染での報告では(7)、血漿交換療法の有効性は認めなかったとしている。このように、血漿交換療法の有効性は報告によって異なっており、その適応と有効性を前向きに比較試験によって検証する必要がある。しかしながら、中枢神経症状を伴うEHEC感染症による重症HUSの予後は極めて不良なため、現時点ではEHEC感染症による重症HUSに対して試みてもよい。

免疫吸着とIgG補充を組み合わせた治療法は、EHEC感染症による成人の中枢神経症状を伴う重症HUS(O104による)患者12名において著明な改善効果を示したと報告された(8)。本報告によると、同療法は血漿交換療法の無効例にも有効であった。少数例での検討にとどまるが同療法は重篤な副作用が少ないと考えられ、中枢神経症状を伴う重症HUS例には実施を考慮してもよい。

小児例を中心に、抗菌薬の使用はHUSの予後を悪化させるとの報告が多い。一方、O104による成人HUS症例に対するアジスロマイシン投与は菌の検出期間を短縮し、さらに、腎傷害や生命予後に影響を与えなかったとしている(9)。さらに2011年のドイツにおけるO104による集団感染では、多剤の抗菌薬を併用した患者の方が、使用しなかった患者に比べ、中枢神経合併症が少なく、生命予後も良好と報告している(7)。しかしながら、現時点では抗菌薬のHUSに対する有効性は明らかでない。

また、EHEC感染症によるHUSの病態に補体系活性化が関与している可能性を考慮して、小児を中心にエクリズマブが使用され、その有効性を示唆した症例報告が散見される(10)。しかしながら、前述の集団感染におけるコホート研究(平均年齢47.7歳)では有効性は認められなかった(7)。今後、抗菌薬とエクリズマブについては、有効性に関する検証が必要である。

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

"Hemolytic-Uremic Syndrome"[Majr] AND ("Shiga Toxins"[MH] OR "Diarrhea"[MH] OR "Escherichia coli"[MH] OR infection[TW]) AND "adult"[TW] AND "Journal Article"[PT] AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=545件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH) and (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文,総説) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=160件

【参考にした二次資料】

- a. Noris M, Remuzzi G: Hemolytic-uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1035-1050.
- b. 佐多徹太郎: EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金 平成23年度総括・分担研究報告書, 2011.
- c. Mobassaleh M, Koul O, Mishra K, McCluer RH, Keusch GT: Developmentally regulated Gb3 galactosyltransferase and α-galactosidase determine Shiga toxin receptors in intestine. Am J Physiol 1994; 194: G618-G624.

【参考文献】

1. Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Vesely SK, George JN: Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol* 2008; 141: 696-707. (レベル 4)
2. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G: HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia Coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Eng J Med* 2011; 365: 1771-1780. (レベル 4)
3. Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M, Dutil L, Rahn K, Ludwig K, Arbus GS, Michel P, Sherman PM, Wilson J, Johnson R, Kaper JB: Age-specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* verocytotoxins (Shiga toxins) 1 and 2 among urban and rural populations in southern Ontario. *J Infect Dis* 2003; 188: 1724-1729. (レベル 4)
4. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ: The Central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 923-931. (レベル 4)
5. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT: Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354:1327-1330. (レベル 4)
6. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M: Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 1089-1093. (レベル 5)
7. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Viscchedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T: EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Br Med J* 2012; 345: e4598. (レベル 4)
8. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, Ernst F, Selleng K, Weissenborn K, Schmidt BM, Schiffer M, Felix SB, Lerch MM, Kielstein JT, Mayerle J: Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet*. 2011; 378: 1166-1173. (レベル 4)
9. Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK: Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012; 307: 1046-1052. (レベル 4)
10. Lapeyrou AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Le Deist F, Niaudet P, Schaefer F: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364: 2561-2563. (レベル 5)

V. 非典型 HUS (atypical HUS) の診断・治療

1) 非典型 HUS (atypical HUS) の診断・治療 (担当：芦田 明)

1. 非典型 HUS の診断

非典型 HUS (atypical HUS: aHUS) は、志賀毒素 STX による HUS と ADAMTS13 の活性著減による TTP 以外の血栓性微小血管障害で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害 (AKI) を 3 主徴とする疾患である。

< 診断基準 >

Definite : 3 主徴が揃い、志賀毒素に関連するものでないこと、血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

1. 微小血管症性溶血性貧血 : Hb 10 g/dL 未満
血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スミアでの破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。
2. 血小板減少 : 血小板数 15 万/ μ L 未満
3. 急性腎傷害 (AKI) : 小児例 : 年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上への上昇

Probable : 微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

【解説】

aHUS は、従来、小児期に発症する HUS の中で大半を占める志賀毒素産生性 EHEC 感染に続発する HUS に対峙する疾患概念として捉えられてきた。現在では全 HUS 患者の約 10% を aHUS が占める。その病態解明が進むにつれ、多岐にわたる疾患が HUS 発症の原因となり得ることが判明してきた。本ガイドラインでは、aHUS の診断基準は、日本腎臓学会・日本小児科学会合同の診断基準作成委員会による診断ガイドラインを踏襲した (a)。aHUS であっても発症時に腹痛、下痢などの腹部症状を呈する症例があることから、1) 6 か月以下の発症例、2) 再発例、3) 発症時期が明確でない症例、4) 食中毒事例以外の家族内発症例がある場合には、下痢の有無にかかわらず aHUS を考慮する aHUS は表 1 (b) のように分類される。

aHUS の鑑別のためには、下記の疾患の特徴を考慮して、検査計画を立てる。

① 侵襲的肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal infection)

侵襲的肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸などを生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。本症に関連して生じる HUS は肺炎球菌が産生する neuraminidase により赤血球、血小板、腎糸球体内皮細胞表面から N-acetyl neuraminic acid が解離し、細胞表面の構成成分である Thomsen-Friedenreich 抗原がこれらの細胞表面に露出し、宿主血漿中の IgM 抗体が反応して赤血球凝集、溶血を生じる結果 HUS を発症すると考えられている (c)。肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸などの臨床症状に加え、肺炎球菌を培養同定する。また、診断には赤血球膜上に露出した Thomsen-Friedenreich 抗原を同定することが有用である (d)。

② 補体制御因子異常症

血清補体価 (CH50)、C3、C4 を含めた補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、抗 H 因子

抗体の検出、単核白血球上の MCP (CD46) 発現の検索等の検査により原因を推定する (e)。その後、遺伝子解析を行い、診断を確定する。しかし、ある一つの補体関連蛋白の遺伝子に異常がある場合でも、その補体関連蛋白の血中濃度が正常のことがあるので (f)、最終的には報告されているすべての候補遺伝子の解析を行うことが望ましい。

③ ADAMTS13 欠損症

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombopondin type 1 motifs 13) 欠損症には先天性欠損症 (Upshaw-Schulman 症候群) と抗 ADAMTS13 抗体による定型的 TTP が存在する。従って、ADAMTS13 活性および抗 ADAMTS13 抗体を測定し、ADAMTS13 活性の著減する先天性欠損症と定型的 TTP を除外する。ADAMTS13 活性が 5%未満の症例は定型的 TTP で、TTP 症例の 60 - 90%を占める。

④ コバラミン代謝異常症

特に生後 6 か月以内の乳児例については本症を考え、血漿アミノ酸分析にて高ホモシステイン血症、低メチオニン血症の有無を確認する。

⑤ HIV 感染

血清中の抗体検査で HIV 感染を診断する。

⑥ その他

抗核抗体、抗リン脂質抗体、血清学的検査などにより原因疾患を確定診断する。

表 1 aHUS の分類 (1)

1. 病因が明らかなもの
i) 感染症
・肺炎球菌感染症
ii) 補体制御異常症
・補体蛋白の遺伝子変異 : H 因子(CFH)、I 因子(CFI)、membrane cofactor protein (MCP, CD46)、C3、B 因子(CFB)、トロンボモジュリン
・後天性 : 自己抗体産生
iii) コバラミン代謝異常症
iv) キニン誘発性
2. 疾患との関連性を認めるもの
i) HIV
ii) 悪性腫瘍、抗腫瘍薬、放射線治療
iii) 移植、免疫抑制薬
iv) 妊娠関連 : HELLP 症候群
v) 自己免疫疾患・膠原病
vi) その他

2. 非典型 HUS (atypical HUS: aHUS) の診断

aHUS の患者には、血漿交換療法、血漿輸注などの血漿治療を速やかに導入する。(推

奨レベル C1)

侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS 患者には、新鮮凍結血漿中に抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が存在し輸注により病状が悪化する可能性があるため、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注などの血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。(推奨レベル D)

移植後再発の可能性の高い補体制御因子異常症、とりわけ H 因子 (CFH)、I 因子 (CFI)、C3、B 因子 (CFB) などの変異を持つ患者に対しては生体腎移植を行うべきではない。(推奨レベル D)

aHUS により腎機能が廃絶し末期腎不全に陥った患者に対して周術期の血漿治療などの支持療法とともに施行する献腎移植を選択してもよい。(推奨レベル C1)

aHUS により腎機能が廃絶し末期腎不全に陥った患者に対して周術期の血漿治療などの支持療法とともに施行する肝腎複合移植治療を考慮してもよい。(推奨レベルなし)

aHUS に対する治療は、基本的治療として対症療法を中心とする全身管理を行う。(推奨グレード A)

aHUS 症例のうち血漿治療に対して抵抗性を示す症例や、腎移植後に血漿治療による再発予防が困難な症例に対して、エクリズマブによる治療を考慮する。(推奨グレード C1) (承認申請中)

【解説】

二次性に発症する aHUS の中で、侵襲的肺炎球菌感染症に関連して発症する aHUS は、EHEC 感染に続発する HUS に比し年少児に多く、症状は重篤であり (c)、死亡率は 12.5% (c)、26% (1)、末期腎不全率も 10.1% (c)、8% (1) と、EHEC 感染症に続発する HUS に比し 2-3 倍の発症率と報告されている。病態生理には肺炎球菌が産生する neuraminidase による赤血球、血小板、腎系球体内皮細胞表面からの N-acetyl neuraminic acid の解離、細胞表面への Thomsen-Friedenreich 抗原の露出によるとされる。この細胞表面上に露出した Thomsen-Friedenreich 抗原は血漿中の抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体と反応し赤血球凝集、溶血を生じ HUS の発症に至る (c)。したがって抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が含まれる血漿成分の投与は病状を一層悪化させると考えられ、血漿輸注や血液製剤の輸注により急速に症状の悪化をきたした例が報告されている (2, 3)。また、侵襲的肺炎球菌感染症に関連した HUS 38 例の文献的考察では、非洗浄血液製剤の使用例で慢性的腎後遺症や末期腎不全の発症率が洗浄血液製剤のみを使用した症例に比し有意に高かったと報告されている (1)。これらのことから新鮮凍結血漿を用いた血漿輸注、血漿交換療法などの血漿療法は行わない。加えて輸血に関しても洗浄血液製剤を使用すべきであり、乳幼児への透析における透析回路への充填剤として洗浄血液製剤を用いる。従って、aHUS に対する治療は、侵襲的肺炎球菌感染症、コバラミン C 異常症などを除き、診断後可及的速やかに循環血漿量の 1-2 倍量の連日の血漿交換療法または血漿輸注を行う事が推奨される (d, g)。血漿交換療法は大量の新鮮凍結血漿の輸注による正常な補体制御因子の補充を可能とし、さらに原因となる物質 (異常 CFH、C3、抗 CFH 抗体など)、炎症性サイトカイン、血小板過凝集物を除去できることから、血漿輸注よりも効果的と考えられる (f, h)。しかし、Case series の解析 (i, j, 4, 5) では遺伝子異常を

有する補体制御因子の種類によっては血漿治療の効果(短期予後)は同一ではなく、CFH異常の予後が最も不良である。一方、MCP異常症の短期予後は非常に良好で血漿治療の有無にかかわらず90%以上が寛解し、血漿治療の有無で分けた両群間に有意な差がなかった(4)。この結果から、膜結合型因子であるMCP異常症に対する血漿治療の利点はないと考えられる。

aHUS患者の腎移植後の再発は総じて50%程度で、再発症例の80-90%は移植腎機能の廃絶をきたす(k-m, 6)。この移植後再発率も異常因子の種類により様々で、CFH、CFI、C3異常症は特に移植後再発が発生しやすい。一方、MCP異常症は移植後の再発率も低く、移植腎上に発現するMCPが非変異体であることによると考えられている(6)。移植後の原病再発を抑止することを目的に周術期からの積極的な血漿療法を併用することで移植腎機能を保持しているとの報告も散見される(k-m)。aHUS患者に腎移植を行う際には、これらを併用することも考慮する必要がある。このように高率な移植後再発を考えると、特に再発率の高いCFH、CFI、CFB、C3などの遺伝子変異を有する患者に対して生体腎移植は施行されるべきではない。さらに、ドナーが移植後にaHUSを発症した報告(l)もあり現段階では禁忌とも考えるべきである。

aHUSの根本的治療として、補体関連因子のCFH、CFI、CFBとC3は主に肝臓で合成されることから肝移植が理論的には考えられる。現在まで10名以上で肝腎複合移植が施行され(n, o, 7-12)、周術期の予防的な大量血漿療法を併用した成功例も散見される(10-12)。しかし現段階においては施行症例数も非常に少なく、術後成績を正確に評価できる段階にはない。したがって、本ガイドラインではあえて推奨度は確定せず、患者一人一人に対してのリスク・ベネフィットを考慮して試行する段階と考える。

aHUSの多くの患者にCFH、CFI、MCPをはじめとする補体制御因子の遺伝子異常が発見され、補体活性化第二経路を介した過度の補体活性化が本疾患の中心的な病因と考えられている。C5に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブは、C5に結合しC5aとC5bへの開裂を阻止し補体の最終産物である膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)の形成をも阻止することから、補体活性を制御する薬剤として開発された。成人を対象とした2つの前向き単群試験と小児を対象とした後ろ向き研究が施行され、アメリカおよびヨーロッパで2011年秋にaHUSに対する治療薬として認可された(p)。血漿治療に抵抗性を示した症例への有効性(13-15)を示した報告や、aHUS患者の腎移植に際しての長期にわたる再発予防に有効であったとする報告(16-20)などが多数存在する。これらのことからエクリズマブはaHUSの治療手段として、また、aHUS患者への移植後再発の予防治療手段としてaHUS患者に大きな福音をもたらす可能性がある。しかし、本薬剤が補体活性化カスケードの最終段階を阻害する薬剤であることから被包化細菌、特に髄膜炎菌の感染リスクが上昇すると考えられ、本薬剤使用2週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種する。本薬剤投与までに2週間の期間が取れない場合にはシプロフロキサシンなど適切な抗菌薬を併用し感染を予防する(q)。現在わが国では、夜間血色素尿症に対してのみ保険収載がなされ、aHUSへの認可には至っておらず、個人輸入による使用経験例が数例存在するのみである。本ガイドラインでは、本薬剤の承認を考慮し、ステートメントとして「血漿治療に抵抗性を示す症例や、血漿治療で予防できない腎移植症例についてはエクリズマブによる治療を考慮する。」を挙げ、参考として欧米で承認されているaHUSに対する治療スケジュール、投与量を表2、3に記載する(r)。今後、わが国でもエクリズマブのaHUSへの適応が承認された際には、aHUSの治療プロトコルや、腎移植後のaHUS再発予防治療のプロトコルが大きく変化する可能性がある。

表2 18歳未満の患者に対するエクリズマブの推奨用量 (r)

患者の体重	導入期	維持量
40 kg 以上	900 mg/週 x 4 回	5 週目に 1,200 mg、以降 2 週毎に 1,200 mg
30 kg 以上 40 kg 未満	600 mg/週 x 2 回	3 週目に 900 mg、以降 2 週毎に 900 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	600 mg/週 x 2 回	3 週目に 600 mg、以降 2 週毎に 600 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg/週 x 1 回	2 週目に 300 mg、以降 2 週毎に 300 mg
5 kg 以上 10 kg 未満	300 mg/週 x 1 回	2 週目に 300 mg、以降 3 週毎に 300 mg

推奨投薬レジメンのタイムポイントまたはタイムポイントの前後 2 日以内に投与すること。

血漿交換療法／血漿輸注療法の併用下ではエクリズマブの補充投与が必要である。

表3 血漿交換／血漿輸注後のエクリズマブの補充投与 (r)

介入の種類	血漿交換前に投与されたエクリズマブ用量	血漿交換 1 回当たりのエクリズマブ補充用量	補充投与のタイミング
血漿アフェレシス または血漿交換	300 mg	血漿アフェレシスまたは血漿交換 1 回につき 300 mg	血漿アフェレシスまたは血漿交換の 60 分以内
	600 mg 以上	血漿アフェレシスまたは血漿交換 1 回につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	新鮮凍結血漿 1 単位につき 300 mg	新鮮凍結血漿 1 単位の輸注開始 60 分前

【検索式】

PubMed、医中誌で、1992年1月 - 2012年8月までの期間で検索した。また重要と思われる文献をハンドサーチで検索した。

PubMed

((("Hemolytic-Uremic Syndrome"[MH] AND atypical[TIAB]) OR "Atypical hemolytic uremic syndrome" [Supplementary Concept] OR (atypical*[TIAB] AND hemolytic*[TIAB])) AND English[LA] AND "1992"[EDAT]:"2012/08/31"[EDAT]=510件

医中誌

(溶血性尿毒症症候群/TH or 溶血性尿毒症症候群/AL) and (非典型/AL or atypical/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PDAT=1992/01/01:2012/08/31)=21件

【参考にした二次資料】

- a. 香美祥二、岡田浩一、要伸也、佐藤和一、南学正臣、安田隆、服部元史、芦田明、幡谷浩史、日高義彦、澤井俊宏、藤丸季可、藤村吉博、吉田瑤子、日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群診断基準、社団法人日本腎臓学会 <http://www.jsn.or.jp/guideline/ahus/php>

- b. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB, European Paediatric Research Group for HUS: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 423-431.
- c. Copelovitch L, Kaplan BS: Streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1951-1956.
- d. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, VandeWalle J: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
- e. Sánchez-Corral P, González-Rubio C, Córdoba SR, López-Trascasa M: Functional analysis in serum from atypical hemolytic uremic syndrome patients reveals impaired protection of host cells associated with mutations with factor H. *Mol Immunol* 2004; 41: 81-84.
- f. Loirat C, Frémeaus-Bacchi V: Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011, 6: 60-89.
- g. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ on behalf of a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society: Clinical Practice Guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2009; 148: 37-47.
- h. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc Kwon T: Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thrombo Hemost* 2010; 36: 673-681.
- i. Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009; 361: 1676-1687.
- j. Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
- k. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, Goodship HT, Remuzzi G: Outcome of renal transplantation in patients with Non-Shiga-Toxin associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of background. *Clin J Am Nephrol* 2006; 1: 88-89.
- l. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V: Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 619-629.
- m. Noris M, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10: 1517-1523.
- n. Sánchez-Coral P, Melgosa M: Advances in understanding the aetiology of atypical haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2010; 150: 529-542.
- o. Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G, Consensus Study Group: Liver-kidney transplantation to cure atypical atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949.
- p. UpToDate: Atypical hemolytic uremic syndrome in children.
- q. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P: Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: A focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 289-299.
- r. Soliris (eculizumab) [prescribing information]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2012

【参考文献】

1. Kryan DJ, Flynn JT: Renal transplantation after streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: e15. (レベル 5)
2. McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ, Taylor CM: Haemolytic uremic syndrome and the Thomsen-Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* 1989 3: 135-139. (レベル 5)
3. Gilbert RD, Argent AC: Streptococcus pneumonia-associated hemolytic uremic syndrome.