

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)
8. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-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)
9. 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, Vishedyk 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)
10. Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, Ishii M: A novel strategy for hemolytic uremic syndrome: successful treatment with thrombomodulin α . *Pediatrics*. 2013; 131:e928-33. (レベル 5)

IV. HUS の後遺症

IV.1 HUS の腎後遺症

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。

【推奨グレード該当せず】

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。【推奨グレード該当せず】

急性期の重症度に応じ以下に示すように、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能、血圧等を定期的に評価することを推奨する。【推奨グレードB】

- 1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が7日以上HUS患者では少なくとも15年間。
- 2) 2歳未満で急性期血清Crの最高値が1.5mg/dL以上のHUS患者では少なくとも15年間。
経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧等の腎後遺症を併発したHUS患者は生涯。
- 3) 上記以外のHUS患者は腎後遺症がなければ発症後5年間

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関連せず、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%が腎後遺症を併発した。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障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、高血圧等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)。

急性期回復後に腎機能が正常であっても、経過観察中に 11 - 16% の患者に腎機能低下 (80mL/min/1.73m² 未満) を示した (5)。さらに、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)。

よって以下のように、アルブミン尿、蛋白尿、腎機能、血圧等を定期的に評価することを推奨する。

- 1) 急性期に透析をした患者と無尿期間が 7 日以上患者では少なくとも 15 年間。
- 2) 2 歳未満で急性期血清 Cr の最高値が 1.5 mg/dl 以上の患者では少なくとも 15 年間。
- 3) 経過観察中にアルブミン尿、蛋白尿、腎機能低下、高血圧等の腎後遺症を合併した患者は生涯。
- 4) 上記以外の患者は腎後遺症がなければ発症後 5 年間。

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。また重要と判断した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β 2MG/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, Pysher 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, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes 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, Matsell 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. Hüseman 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)

IV.2 HUS の腎外後遺症

HUS患者では、消化管後遺症(胆石、慢性膵炎、大腸狭窄等)、糖尿病、神経学的後遺症、認知行動障害、循環器系後遺症等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。

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。【推奨グレードB】

【解説】

1. 消化管後遺症

胆石、慢性膵炎、大腸狭窄等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、腹痛等を呈し、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、意識障害等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、意識障害等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、精神運動発達障害等が報告されている (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、注意欠陥等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、心筋虚血等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。また重要と判断した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

V.1 成人の HUS の診断・治療

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。【推奨グレード該当せず】

【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 (atypical HUS; aHUS) 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 (特に血漿交換) 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) または Thrombotic microangiopathy (TMA) として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)。表 1 に奈良県立医大から報告されている後天性 TMA の原疾患とその頻度を示す (f)。

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 aHUS (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 aHUS 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 (aHUS の項) (g)。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 HUS の原因疾患と頻度 (e)

<ul style="list-style-type: none"> ・ TTP (ADAMTS13 欠乏ないし抗 ADAMTS13 抗体による) 33% ・ STEC-HUS 4% ・ その他の非典型的 HUS 63% <ul style="list-style-type: none"> - 先天性 (補体制御因子等の遺伝子異常) 不明 - 特発性 12% - 薬剤 4% <ul style="list-style-type: none"> 抗血小板薬: チクロピジン、クロピドグレル 抗悪性腫瘍薬: マイトマイシン C、ゲムシタビン カルシニューリン阻害薬: シクロスポリン、タクロリムス キニーネ - 妊娠に伴うもの (HELLP 症候群、妊娠高血圧等) 2% - 感染 (HIV、肺炎球菌、インフルエンザウイルス等) 1% - 自己血液幹細胞移植に伴うもの 6% - 自己免疫疾患 (SLE, 抗リン脂質抗体症候群、強皮症等) 26% - 悪性腫瘍 (悪性リンパ腫、胃癌等) 7% - その他 4%

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 の各症状に対する支持療法および全身管理である。【推奨グレード B】

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支持療法が基本である。さらに、成人では TTP/HUS の原因疾患に対する治療が必要である。支持療法は適切な輸液療法、輸血、栄養管理、透析を含めた AKI の治療等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 aHUS の大部分 (membrane cofactor protein/CD46 の異常を除く) である (9, g - i)。そのほか、一部の薬剤 (特にチクロピジン、クロピドグレル、キニーネ等)、HIV 感染等に伴う 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。侵襲的肺炎球菌による HUS においては (多くは小児に発症)、血漿中の抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が赤血球凝集、溶血を促進する可能性があり、避けるべきである (aHUS の項)。全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群等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。ただし、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等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 等が改善すれば、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してもよい。

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 aHUS 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。また重要と判断した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. Clark WF, Hildebrand A: Attending rounds: microangiopathic hemolytic anemia with renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 343-347.
 - d. 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>
 - e. Fujimura Y, Matsumoto M: Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med* 2010; 49: 7-15.
 - f. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116:4060-4069.
 - 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* 2012; 148: 37-47.
 - h. Scully 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, Rondeau 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)

V.2 EHEC 感染症による成人の HUS の診断・治療

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。【推奨グレード該当せず】

高齢者は EHEC に感染すると HUS を発症しやすく、生命予後も不良である。

【推奨グレード該当せず】

【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、高齢者の介護施設等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 の起因为菌としては、小児と同様に O157 が多く、その他に O104, O111, O145, O26, O121 等が報告されている (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急性腎傷害の程度に差はないが中枢神経症状が重症で、貧血や血小板減少の程度が強くと、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、施設等でEHEC感染の集団発生が見られることがあり、EHEC感染後はHUSを発症しやすい。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)等が推測されている。

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、小児と同様に支持療法を中心とする全身管理が基本である。【推奨グレードB】

EHEC感染症による中枢神経症状を伴う成人の重症HUSに対し他に治療法がない場合は、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】

抗菌薬とエクリズマブは、EHEC感染症による成人のHUSに対する有効性に関し、一定の見解がない。【推奨グレード該当せず】

【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に対する支持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等の集中治療を行う。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、痙攣等の中枢神経症状を伴う成人の重症HUSに対して、早期からの血漿交換療法を行い、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な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。免疫吸着と IgG 補充のいずれが重要かは不明であるが、小児では IgG 静注が無効であったと報告されている (d)。

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、この O104 感染以外に報告はなく、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ため、推奨グレード該当せずとした。

【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。また重要と判断した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.
- d. Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995; 48:2-19.

【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, Stingle 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, Vishedyk 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. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-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)

VI. 非典型 HUS (aHUS) の診断・治療

VI.1 非典型 HUS (aHUS) 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。【推奨グレード該当せず】

< 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、下痢等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、膿胸等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、膿胸等の臨床症状に加え、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候補遺伝子の解析を可能な限り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) DGKE 異常症

DGKE (diacylglycerol kinase ϵ)異常症は、既知の補体制御因子異常がなく、抗 H 因子抗体を認めない 4 人の aHUS 患児の exome sequence により劣性遺伝形式をとる aHUS の原因として同定され Lemaire M らにより報告された (g)。ほとんどの患者が生後 1 年以内に aHUS 発症し 5 歳までに再発している。生後 1 年以内に発症した患者では、27%に本遺伝子の変異が認められ、家族例では変異の保有率は 50%にいたると報告されている。さらに症状の特徴として、aHUS 発作後の回復期にも高血圧、顕微鏡的血尿、蛋白尿 (時にネフローゼ症候群レベルの蛋白尿) を呈し、20 代で CKD ステージ 4-5 へいたる。これらの臨床的特徴を呈し、既知の aHUS の原因が同定されない場合には本異常症を考慮する必要がある。

(6) HIV 感染

血清中の抗体検査で HIV 感染を診断する。

(7) その他

抗核抗体、抗リン脂質抗体、血清学的検査等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) 補体制御因子異常症
・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) DGKE (diacylglycerol kinase ϵ)異常症
v) 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

VI.2 非典型 HUS (a HUS) の治療

aHUS の治療は、支持療法を中心とする全身管理と基礎疾患に対する治療である。

【推奨グレード B】

1) 侵襲的肺炎球菌感染症に関連する aHUS

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等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。【推奨グレード D】

2) 補体制御因子等の異常に関連する aHUS

コバラミン C 代謝異常症以外の因子および補体制御因子異常症に関連する aHUS 患