

## Probable :

急性腎障害(AKI), 微小血管症性溶血性貧血, 血小板減少の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。

aHUS(ADAMTS13<sup>\*1</sup>欠損による TTP を除外)の病因分類

- 
- (1) 補体制御異常 :
    - (ア) 先天性  
補体蛋白の遺伝子変異 : H 因子, I 因子, membrane cofactor protein(MCP, CD46), C3, B 因子, トロノポモジュリン<sup>\*2</sup>
    - (イ) 後天性  
抗 H 因子抗体などの自己抗体産生<sup>\*3</sup>
  - (2) コバラミン代謝異常症<sup>\*4</sup>
  - (3) 感染症<sup>\*5</sup>
    - (ア) 肺炎球菌
    - (イ) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)
    - (ウ) 百日咳
    - (エ) インフルエンザ
    - (オ) 水痘
  - (4) 薬剤性<sup>\*6</sup>
    - (ア) 抗悪性腫瘍薬
    - (イ) 免疫抑制薬
    - (ウ) 抗血小板薬
  - (5) 妊娠関連
    - (ア) HELLP(hemolysis, elevated liver enzyme, and low platellet count)症候群
    - (イ) 子癇
  - (6) 自己免疫疾患・膠原病<sup>\*7</sup>
    - (ア) 全身性エリテマトーデス(SLE)
    - (イ) 抗リン脂質抗体症候群
  - (7) 骨髄移植・臓器移植関連
  - (8) その他
- 

<sup>\*1</sup>ADAMTS13, フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor : VWF)の特異的切断酵素

<sup>\*2</sup>溶血試験, 補体蛋白・制御因子の蛋白量定量, 遺伝子解析。ただし, 補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても, 補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

<sup>\*3</sup>ELISA, ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

<sup>\*4</sup>発症年齢で考慮 : 生後 6 カ月未満, 血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症, 低メチオニン血症

<sup>\*5</sup>病原微生物の同定, 血清学的検査による確定診断

<sup>\*6</sup>原因薬剤の同定

<sup>\*7</sup>自己抗体検査, 抗リン脂質抗体検査, 血清学的検査による確定診断

## 付則事項

## ① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断 :

大腸菌の関与を確認する方法 : 培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)・抗 LPS-IgM 抗体など

## ② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断 :

従来, TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により, TTP 症例は人種にかかわらず, その 60~90 %は ADAMTS13 活性が<5 %と著減していることが判明した。したがって aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5 %)は TTP と診断し, これを除外する必要がある。しかしながら, TTP の古典的 5 徴候は現在も臨床現場で用いられており, このなかには ADAMTS13 活性が正常ないし

軽度低下にとどまるものもある。したがって、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：

DIC, 強皮症腎, 悪性高血圧, 抗リン脂質抗体症候群など, TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば, aHUS の可能性を念頭に置き, 各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し, 以下の状況にある場合には, 下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

- ・生後 6 カ月未満の症例
- ・発症時期が明確でない症例(潜在性発症例)
- ・HUS の既往がある症例(再発症例)
- ・原因不明の貧血の既往
- ・腎移植後 HUS の再発
- ・HUS の家族歴(食中毒事例は除外する)
- ・下痢や血便を伴わない症例

## 血液関連非典型的 HUS\*

要 伸也\*\*

### ■ はじめに

非典型的 HUS のうち血液・腫瘍疾患に関連したものには、悪性腫瘍の全身転移、HIV 感染による HUS、造血幹細胞移植後の HUS などがある。抗悪性腫瘍薬によるものについても、本稿で一部触れることにする。

### ■ 悪性腫瘍に伴う HUS

悪性腫瘍患者にも HUS がみられる。原因は抗悪性腫瘍薬が最も多いが、合併する感染症、全身の放射線照射、あるいは悪性腫瘍そのものでも HUS を生ずることが知られている。

Francis らは、17 年間 (1989~2005) の Oklahoma TTP/HUS registry 登録患者 351 人のうち、悪性腫瘍 (全身播種) が原因と考えられる 10 人の臨床的特徴について報告した<sup>1)</sup>。発症時に悪性腫瘍の診断がついていたのは 10 人中 2 人、悪性腫瘍の既往は 1 人のみにみられた。特発性の TTP と比較すると、血小板数、貧血、腎機能、神経症状の程度は同等であったが、症状の発現はより緩徐であり、呼吸器系の症状が強い、LDH がより高値である、などの特徴があった。悪性腫瘍の診断は、10 人中 6 人では骨髓生検によってなされ、2 人は剖検で初めて判明している。治療は、

全例に血漿交換が行われたが、反応は不良であった。このように、悪性腫瘍の全身播種により HUS がみられることがあり<sup>2)</sup>、しかも、当初は悪性腫瘍が明らかでない場合もあるため、原因不明の HUS がみられた場合は、原因として悪性腫瘍の可能性も念頭に置き、骨髓生検を検討すべきと考えられる<sup>3)</sup>。

さらに Oberic らは、悪性腫瘍に伴う TMA 患者 20 例について検討し<sup>4)</sup>、悪性腫瘍合併例では、特発性 TMA と比較して体重減少、呼吸困難、骨痛、凝固異常、幼若赤血球の出現率が高く、血小板減少や腎障害の程度は軽度であると報告している。適切な化学療法が行われた 7 例では TMA の改善がみられたが、生命予後は不良であり、1 カ月、2 年の生存率はそれぞれ 50%、5%であった。

George は、上記の 2 つを含む過去の報告から、TMA のみられる悪性腫瘍患者 65 例の特徴について検討している。腫瘍は、癌、肉腫、リンパ腫、白血病などあらゆる種類に及び (全部で 19 種類)、表 1 に示すような特徴を有していたという<sup>5)</sup>。TMA を生ずる機序としては、腫瘍細胞が全身の小動脈や毛細血管へ播種し、血管の閉塞とこれに続くり応力の上昇により血管内溶血が生じ、さらに、微小血栓の形成により血小板が消費され、高度の血小板減少をきたすと考えられる。臨床的には高齢の男性に多くみられ、表 1 の特徴

\* Hematology/oncology-associated atypical HUS

key words: 悪性腫瘍, HIV 感染, 骨髄移植, GVHD

\*\* 杏林大学医学部腎センター KANAME Shinya

(〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2)

表1 悪性腫瘍に伴う TMA の特徴 (Oklahoma TTP-HUS registry にみる ADAMTS13 欠乏性 TTP との差異)

臨床的特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢, 男性</li> <li>・悪性腫瘍の存在, あるいは既往</li> <li>・緩徐な発症</li> <li>・全身疲労, 体重減少の存在</li> <li>・骨痛を含む全身の疼痛</li> <li>・高率に呼吸器症状 (咳, 息切れ) を伴う</li> </ul>
検査所見
<ul style="list-style-type: none"> <li>・末梢血への幼若赤血球ないし白血球の出現</li> <li>・LDH 著明高値</li> <li>・ADAMTS13 活性は正常範囲~軽度低下</li> </ul>
治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>・血漿交換は無効</li> </ul>

(文献5)より引用)

のほか, 凝固系は通常正常で DIC は否定的であること, ADAMTS13 活性は正常または軽度低下にとどまることなどがあげられている。急性腎障害は必ずしも伴わないこともある。Elliott らは, 骨痛の存在も悪性腫瘍を疑う手がかりになると述べている<sup>6)</sup>。血漿交換は無効のため, HUS を生ずるほかの原因と骨髄生検などによる悪性腫瘍の検索により, 無用な血漿交換を防ぎ, 適切な化学療法を早期に行うことが重要であると考えられる。

なお, HUS を生ずる抗腫瘍薬には, mitomycin C, gemcitabine, 5FU, cytarabine, chlorozotocin, cisplatin, daunorubicin, deoxycoformycin, hydroxyurea などのほか, 最近, 抗 VEGF 抗体製剤である bevacizumab も, 血管内皮障害を介して HUS を起こし得ることが知られている (他稿参照)。

## II HIV 感染に伴う HUS

HIV 陽性患者に非典型的 HUS がみられることがある。原因としては, HIV ないし日和見感染 (CMV, HHV-8 など) による血管障害が第一にあげられるが, そのほかにも, もともと ADAMTS13 活性が低値の患者が感染を契機に TTP の増悪/顕在化をきたす可能性, 合併する悪性腫瘍, 悪性

表2 HIV 感染患者にみられる TMA の原因

ADAMTS13 活性低値のもの
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV/日和見感染や HAART 治療後の免疫再構築による潜在性 TTP の発症・再燃</li> </ul>
ADAMTS13 活性正常~軽度低値にとどまるもの
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIV による血管内皮障害</li> <li>・ AIDS に関連した病態 血管に及ぶ日和見感染 (CMV, HHV-8 など) 悪性腫瘍の全身播種 HIV 腎症に伴う悪性高血圧</li> </ul>

(文献7)より引用, 改変)

高血圧による HUS などが推測されている<sup>7)</sup>(表2)。

Gervasoni らは, 1985~1996 年に経験した 1,223 名の AIDS 患者を後ろ向きに検討し, 1.4% (17 名) に TMA を認めたと報告している<sup>8)</sup>。その後 (1997~2000 年) の 347 名の前向き検討では, TMA の発症は 1 例もみられなかった。彼らは, 新しい抗ウイルス薬の登場により CD4+T 細胞数を維持できるようになり, 重症の AIDS や日和見感染の頻度が減ったことをその理由としてあげている。6,022 名の AIDS 患者を対象にした米国のコホート研究では, HAART 療法導入後の TMA の頻度は 0.3% (17 名), 発生率は 0.079 患者・年 (TTP, HUS がそれぞれ 0.009, 0.069 患者・年) とやはり少なかった<sup>9)</sup>。TMA を合併する HIV 陽性患者は, TMA 非合併群よりも CD4+細胞数が低く, 血中 HIV-1-RNA 量が多く, AIDS 発症率, マイコバクテリウム・C 型肝炎ウイルスの保有率も高いなど, 重症例の特徴を有し, 死亡率も高かったと報告している。

Malak らは, 236 名のフランスの TMA 登録患者のうち AIDS を伴う 29 名を対象に, ADAMTS13 活性低下の程度による違いについて検討した<sup>10)</sup>。ADAMTS13 活性<5%の TTP 群では, ADAMTS13 活性>5%の非 TTP 群と比較して, より AIDS 関連の合併症が少なく, 末梢 CD4+T 細胞数も多い傾向があったが, より TMA 関連死が多い (50% vs. 11.7%) という特徴があった。AIDS 以外の原因による TMA との比較では, TTP の場合 (ADAMTS13 活性<5%) は TMA 関連死の頻度は

ほぼ同程度であったのに対し、ADAMTS13 活性 > 5% の場合は、AIDS 症例で有意に TMA 関連死が多かった。これらより、HIV 感染患者にみられる TMA には 2 種類あり、ADAMTS13 活性の低い場合 (TTP 群) は一般に AIDS は軽症で、HIV 感染との直接の関連は少ないと考えられるのに対し、ADAMTS13 活性低下のない HUS は重症の AIDS 患者にみられることが多く、TMA 関連死も多いと考えられた。さらに、Benjamin らは、Oklahoma TTP/HUS registry 326 名の HIV 陽性率は 1.84% (6 例) であったこと、これら 6 例中 HIV 感染との関連が疑われたのは 2 例のみであり、ほかは悪性高血圧 1 例、Kaposi 肉腫 1 例、TTP 合併の疑われる症例が 2 例であったと報告している<sup>7)</sup>。

以上のように、重症 HIV 感染患者の減少に伴い、HUS 合併の頻度も少なくなったが、依然として HIV 感染による HUS/TTP がみられることがあり、ADAMTS13 活性の測定がその鑑別と治療方針決定に重要であると考えられる。

### III 造血幹細胞移植後の HUS

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) 後に TMA 病変がみられることがある。一般に予後は不良である。頻度は、報告によって異なるが、同種移植 (allogenic HSCT) では 0.5~15% と比較的多く、自家移植 (autologous HSCT) では 0.1~0.25% と少ない<sup>11)</sup>。TMA の原因は、薬剤 (カルシニューリン阻害薬、mTOR 阻害薬など)、感染症 (サイトメガロウイルス、アスペルギルスなどの真菌感染、アデノウイルス、HHV-6 ウイルス、BK ウイルス、パルボ B19 ウイルスなど)、放射線照射、GVHD、腫瘍細胞の全身播種 (前述) などさまざまである<sup>12)</sup>。一方、ADAMTS13 活性低下による TTP はまれとされている。機序は不明の点が多いが、さまざまな原因により血管内皮障害や血栓を生じ、TMA 病変に至ると考えられる<sup>13)</sup>。発症のリスク因子として女性、急性 GVHD、ミスマッチの骨髄移植、予後不良因子として年齢 (18 歳以上)、LDH 高値、腎障

害、破碎赤血球数の高値、などが報告されている<sup>13,14)</sup>。

HUS/TTP の診断は、血小板減少・溶血性貧血などの血液検査と臓器障害 (腎・中枢神経) によるが、いまだ明確な基準はなく、診断に迷うことも多い。実際、血球異常は、原因となる血液疾患や化学療法の経過中高率にみられ、腎障害や中枢神経異常もさまざまな要因で生じ得る。例えば、腎障害については、363 例の HSCT 患者中、180 例 (49.6%) に急性腎不全を合併すると報告されている<sup>15)</sup>。Siami らは、HSCT 後病理解剖を行った 20 例について TMA の臨床診断と病理所見との関連を検討した。結果は、臨床的に診断された 6 例全例で TMA 病変がみられたのに対し、臨床的に診断されていなかった 14 例中、TMA 病変がみられたのは 2 例であったという。全例で、腎臓の糸球体、細動脈に特徴的な病理所見 (内皮障害、血栓など) を認めており<sup>16)</sup>、腎臓が最も臓器障害の出現しやすい臓器と考えられるが、実際は、出血傾向などより腎生検を行うことは難しいことが多い。

以上のような背景より、統一した非侵襲的な診断基準が求められ<sup>17)</sup>、最近 2 つの診断基準が提案されている (表 3)。1 つは BMT-CTN (Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network) 基準<sup>18)</sup>、もう 1 つは IWG (International Working Group) 基準<sup>19)</sup>である。前者が腎障害や中枢神経障害を重視するのに対し、後者では微小血管障害とそれに伴う血球異常 (破碎赤血球 4% 以上) を重視しているという違いがある。その後、Cho らはこれら 2 つの基準の有用性と問題点を比較検討し、両者の特徴を生かしたより緩やかな基準を用いることにより、診断率の向上が図れると指摘している<sup>20)</sup>。今後はさらに腎障害のスコア化などにより、より精度が高く、予後も反映するような基準作りが望まれる<sup>20,21)</sup>。

治療としては、カルシニューリン阻害薬が投与されている場合は、まずこれを中止すべきである。血漿交換に関しては、特発性 TTP より有効率が低いことが知られているが、最近 Kennedy らが興

表3 HSCT 関連 TMA の診断基準

BMT-CTN 基準	IWG 基準
1. 末梢血で 2 個/高視野以上の破碎赤血球	1. 末梢血で 4%以上の破碎赤血球
2. LDH 高値	2. 血小板数の 5 万/ $\mu$ L 以下または前値の 50%以上の減少
3. ほかの原因で説明できない腎障害, または神経障害	3. 貧血
4. 直接・間接 Coombs テスト陰性	4. ハプトグロブリンの減少

(文献 18, 19) より引用)

味ある報告をしている。自施設で経験した HSCT 後の TMA 患者 11 例のうち 3 例 (27%) で血漿交換が有効であったが、これらはすべて急性 GVHD 非合併例であったという。血漿交換の有効率は、GVHD 非合併例では 75% (3/4), GVHD 合併例では 0% (0/7) と GVHD の有無によって大きく異なっていた<sup>22)</sup>。症例数も少ないため、この結果は今後 RCT で検証されるべきであるが、HSCT 後にみられるさまざまな原因を慎重に検討し、感染や薬剤などが否定的で、非 GVHD 合併 TMA では重症例に対し血漿交換を考慮してもよいかもしれない。一方、GVHD 合併 TMA では、GVHD に対する免疫抑制療法 (ステロイド, バシリキシマム, ダクリズマブ, インフリキシマブなど) が期待できる<sup>14,15)</sup>。そのほかの薬剤では、海外ではリツキシマブが一部で使用され、有効性が報告されている<sup>12)</sup>。また、血管内皮障害の改善を目的として、EPA, defibrotide, スタチン, プロスタサイクリン, エンドセリン受容体拮抗薬, フリーラジカル消去薬などが候補としてあげられているが、いずれもエビデンスは乏しく、今後の検討課題と考えられる<sup>13)</sup>。

## 文 献

- 1) Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al : Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura : a report of 10 cases and a systematic review of the literature. *Oncologist* 12 : 11-19, 2007
- 2) Francis KK, Kojouri K, George JN : Occult systemic malignancy masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Commun*

- Oncol* 2 : 339-343, 2005
- 3) Chang JC, Naqvi T : Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 8 : 375-380, 2003
- 4) Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M, et al : Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *The Oncologist* 14 : 769-779, 2009
- 5) George JN : Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* 10 : 908-914, 2011
- 6) Elliott MA, Letendre L, Gastineau DA, et al : Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia : an important diagnostic consideration. *Eur J Haematol* 85 : 43-50, 2010
- 7) Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, et al : Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis* 48 : 1129-1137, 2009
- 8) Gervasoni C, Ridolfo AL, Vaccarezza M, et al : Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 35 : 1534-1540, 2002
- 9) Becker S, Fusco G, Fusco J, et al : HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy : an observations study. *Clin Infect Dis* 39 : S267-275, 2004
- 10) Malak S, Wolf M, Millot GA, et al ; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques (TMA-Rare Diseases Reference Center) : Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies : clinical characteristics and outcome according to ADAM-TS13 activity. *Scand J Immunol* 68 : 337-344, 2008
- 11) Nadir Y, Brenner B : Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev* 26 : 183-187, 2012
- 12) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al : Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond : hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 118 : 1452-1462, 2011
- 13) Batts ED, Lazarus HM : Diagnosis and treatment of

- transplantation-associated thrombotic microangiopathy : real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 40 : 709-719, 2007
- 14) Kojouri K, George JN : Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 19 : 148-154, 2007
  - 15) Kersting S, Koomans HA, Hene RJ, et al : Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation : retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Bone Marrow Transplant* 39 : 359-365, 2007
  - 16) Siami K, Kojouri K, Swisher KK, et al : Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : an autopsy study. *Transplantation* 85 : 22-28, 2008
  - 17) George JN : Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy : defining a disorder. *Bone Marrow Transplant* 41 : 917-918, 2008
  - 18) Ho VT, Cutler C, Carter S, et al : Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary : thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 11 : 571-575, 2005
  - 19) Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al : European Group for Blood and Marrow Transplantation ; European Leukemia Net. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy : results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 92 : 95-100, 2007
  - 20) Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al : Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 90 : 918-926, 2010
  - 21) Kennedy GA, Bleakley S, Butler J, et al : Posttransplant thrombotic microangiopathy : sensitivity of proposed new diagnostic criteria. *Transfusion* 49 : 1884-1889, 2009
  - 22) Kennedy GA, Kearey N, Bleakley, et al : Bone Marrow Transplantation-associated thrombotic microangiopathy : effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Transplantation* 45 : 699-704, 2010

\* \* \*

## 総 説

# Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植

大阪医科大学小児科<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学輸血部<sup>2)</sup>,  
国立循環器病センター<sup>3)</sup>, 東京女子医科大学腎臓小児科<sup>4)</sup>

芦田 明<sup>1)</sup>, 吉田瑤子<sup>2)</sup>, 範 新萍<sup>3)</sup>, 松本雅則<sup>2)</sup>, 服部元史<sup>4)</sup>, 宮田敏行<sup>3)</sup>, 藤村吉博<sup>2)</sup>

要旨：溶血性尿毒症症候群（HUS）は微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎障害を三主徴とする疾患で90%以上は志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に関連する典型的HUSである。残りの約10%がいわゆる非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）であり，補体制御因子異常症を含むさまざまな原因によって生じる。典型的HUSと異なりaHUSの予後は悪く，頻回に再発し末期腎不全に陥る。とくに腎移植後の再発率が高いことが問題で，補体制御因子異常症の種類によるとされ，aHUSを正確かつ迅速に診断することは非常に重要である。今回，奈良県立医科大学におけるADAMTS13活性測定，溶血試験，抗H因子抗体測定による変異遺伝子の推定および国立循環器病研究センターで遺伝子解析による最終診断に至る系が確立した。本解析系では解析開始より診断確定まで約1ヵ月と非常に短期間での診断が可能となった。

キーワード 非典型溶血性尿毒症症候群，補体制御因子異常症，溶血試験，抗H因子抗体

## 緒 言

溶血性尿毒症症候群（Hemolytic uremic syndrome: HUS）は，微小血管症性溶血性貧血，血小板減少，急性腎障害を3主徴とする疾患であり，小児ではその約90%がEnterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7をはじめとする志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に関連するHUS（典型的HUS）である。一方，残りの10%は志賀毒素に関連しない非典型HUS（atypical HUS: aHUS）であり，その治療反応性，再発率，生命予後，腎予後は典型的HUSに比し非常に悪く，その半数以上が補体制御因子異常症に起因して発症し，原因となる異常制御因子によりHUSの再発率，予後が大きく異なることが明らかとなってきた。とくに移植後再発による移植腎機能の喪失はaHUS患者に対する腎移植医療を施行するうえで大きな問題であり，HUS患者に対して腎移植医療を行う際には移植前の補体制御因子異常症の確定診断が必要となってきた。今回，本邦でも奈良県立医科大学と国立循環器病研究センターを中心に補体制御因子異常症の遺伝子解析も含

めた系統的解析が可能となったのでここに紹介する。

## 補体活性化経路とaHUS

補体の活性化は，個体の免疫機構にとって非常に重要な位置を占め，古典経路（classical pathway），レクチン経路（lectin pathway），第二経路（alternative pathway）の3経路を介して行われる。古典経路は抗原抗体反応により活性化が開始され，レクチン経路は病原微生物上に存在するマンノースを有する炭水化物にレクチンが反応することにより活性化が開始する。第二経路は先の2つの活性化経路とは異なり，補体因子C3の自然に生じる加水分解（spontaneous hydrolysis）によりtic overと呼ばれる持続的な活性化状態で開始される。それぞれの系を介して一旦補体活性化の開始刺激が入るとC3転換酵素（C3 convertase），C5転換酵素（C5 convertase）の活性化を経てmembrane attack complex（MAC）が形成されるまでの一連の反応が連鎖的に生じることになる。

aHUSの発症に関与する補体の活性系は第二経路と考えられ，1998年aHUS患者とH因子の変異と

連絡先  
芦田 明  
〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7

論文受付 平成25年5月22日  
同 受理 平成25年7月8日



表 1 非典型 HUS の分類 (文献 11) より引用)

病因が確定したもの
感染に続発して発症する HUS
肺炎球菌感染症に伴う HUS
補体調節異常症
遺伝性
後天性
ADAMTS13 欠乏症
遺伝性
後天性 (チクロピジン性を含む)
コバラミン (VB12) 欠損症
キニン
疾患関連性 HUS
HIV およびウイルス感染症
悪性疾患, 化学療法, 放射線治療
移植
同種骨髄幹細胞移植
固形臓器移植
カルシニューリンインヒビター
妊娠
HELLP 症候群
経口避妊薬
膠原病
SLE
Antiphospholipid syndrome
腎症
膵炎
悪性高血圧
VEGF 阻害剤
他の家族性疾患

の関連を示した Warwicker らの報告<sup>1)</sup>以来 120 以上の遺伝子変異が aHUS の原因として H 因子上に報告され<sup>2)</sup>, その他にも I 因子<sup>3~5)</sup>, MCP<sup>6, 7)</sup>, トロンボモジュリン<sup>8)</sup>, C3<sup>9)</sup>, B 因子<sup>10)</sup> などの変異が次々と明らかとされた。これらの遺伝子異常が同定されるに従い, 補体第二経路の過剰な活性化および制御不能な状態が aHUS の病態を引き起こすと理解されるようになった。

#### 補体制御因子異常症による aHUS の治療と移植

aHUS の病因として同定された疾患や関連する疾患は表 1<sup>11)</sup> に示すように多岐にわたる。そのなかで同定されている補体調節因子異常症は, 表 2 に示すように CFH に対する自己抗体も含め 7 種類である。症例が蓄積されるにつれ, 各因子異常症に起因する aHUS の重症度, 短期的予後 (治療反応性), 長期予後 (腎予後, 生命予後), 移植後再発率などが大きく異なることが明らかとなってきた (表 2)<sup>11)</sup>。膜結合型の補体制御因子である MCP 以外は, 治療の第一選択とされる血漿治療に対する反応性, 長期的な生命 (腎) 予後, 腎移植予後 (移植後再発率) すべてが良好とはいえない現況にある。

aHUS の治療は expert opinion として, 血漿輸注, 血漿交換という 2 つの治療に代表される血漿治療が

aHUS の第一選択に位置づけられ, 診断後 24 時間以内の導入が推奨されている<sup>12)</sup>。ただし, 遺伝子解析をも含めた最終診断に至るまでには時間を要するため, EHEC や肺炎球菌などの感染症に続発する HUS や膠原病をはじめとする HUS 発症との関連が考慮される疾患が除外でき, ADAMTS13 活性著減による定型的血栓性血小板減少性紫斑病 (typical thrombotic thrombocytopenic purpura : typical TTP) 鑑別のための検体採取が終了した段階で, typical TTP の初期治療という側面も含めて血漿治療に導入することになる<sup>13)</sup>。新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) には正常量の H 因子, B 因子, C3 が含まれており, これら正常因子の補充が血漿輸注の目的である。一方, 血漿交換ではこれら正常補体制御因子の補充という目的に加えて異常補体制御因子や自己抗体を除去し補体調節系を再建することを目的とし, さらに容量負荷の回避もその目的となることから, 一般的には血漿交換がその第一選択の治療として推奨されている。しかし, 表 2 にも示すようにその治療反応性は必ずしも満足できるものではない。

エクリズマブは補体第 5 因子 (C5) に対するモノクローナル抗体であり, C5 から C5a, C5b への開裂を阻止し, MAC 形成を抑制する。従来, 発作性夜間血色素尿症の治療薬として開発され, 日本でも 2010 年に承認された薬剤であるが, 2009 年より相次いで aHUS に対する有効例が報告され<sup>14, 15)</sup> 欧米では 2011 年に aHUS への治療薬として承認された。

aHUS における腎移植では, 移植後の再発率の高さと再発時の移植腎機能廃絶リスクの高さが問題となる。表 2 に示すように障害因子によりその再発率は異なり, MCP 以外は移植後再発率および再発時移植腎機能廃絶リスクは非常に高い<sup>16)</sup>。従来, 再発予防目的にも周術期よりの予防的な血漿交換療法, 血漿輸注が併用され有効であるとの報告がある<sup>17)</sup> 一方, 2009 年以降, 血漿療法抵抗性の移植後再発例や移植後再発の予防を目的としたエクリズマブの有効性が確認・報告されている<sup>18)</sup>。これらのことから, 現段階における aHUS に対する腎移植の治療方針は, 患者の予想される再発リスクに応じた予防加療を考慮することである。すなわち, 対象患者が aHUS の再発既往を持つ場合や, CFH, CFI の変異や, CFB, C3 の gain of function mutation など高率な再発リスクを有すると考えられる場合には, 予防的なエクリズマブ投与を行い, 長期にわたり抗 CFH 抗体が陰性の症例や MCP 遺伝子変異例など移植後の再発リスクが低いと考えられる場合に

表2 aHUSにおける遺伝子異常症と臨床的予後 (文献11) より引用, 一部改変)

変異遺伝子	異常蛋白	頻度 (%)	治療反応性 (寛解率 %)	長期予後 (致死率 or 腎死亡率 %)	腎移植予後 (移植後再発率 %)
<i>CFH</i>	H 因子	20 ~ 30	60	70 ~ 80	80 ~ 90
<i>CFHR1/3</i>	HR1 因子, HR3 因子 (抗 H 因子抗体)	6	70 ~ 80	腎死亡率 30 ~ 40	20
<i>MCP</i>	Membrane cofactor protein	10 ~ 15	血漿交換の治療適応なし	<20	15 ~ 20
<i>CFI</i>	I 因子	4 ~ 10	30 ~ 40	60 ~ 70	70 ~ 80
<i>CFB</i>	B 因子	1 ~ 2	30	70	1 例のみ
<i>C3</i>	C3	5 ~ 10	40 ~ 50	60	40 ~ 50
<i>THBD</i>	トロンボモジュリン	5	60	60	1 例のみ

は予防的血漿交換療法やエクリズマブの投与は行わないということを考慮する<sup>16)</sup>。また、腎移植を行う際にドナーも含めて変異遺伝子が同定されていない場合や、ドナーに *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3* の異常を認める場合には、腎摘を契機にドナーに aHUS を発症する危険性が存在するため血縁者からの生体腎移植は行わない<sup>19)</sup>。

このように、aHUS 患者に対する腎移植医療を成功させるためには、aHUS の発症原因と考えられる補体制御因子異常を明らかとし、症例個々に対するテーラーメイドな再発予防策を講じることが必要であり、遺伝子解析をも含めた aHUS 病態の系統だった診断システムの構築は絶対に欠かすことができない事項である。

### aHUS における異常補体制御因子の同定および本邦における診断系の確立

aHUS の症状は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎機能障害よりなり、その診断基準としては日本腎臓学会・日本小児科学会合同の非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会により 2013 年に非典型溶血性尿毒症症候群診断基準が発表された<sup>20)</sup>。この診断基準をもとに aHUS の既知の発症原因をおのおの鑑別し、補体制御因子異常症による aHUS との診断に至った場合には異常な補体制御因子の同定が必要となる。補体経路のスクリーニングとしては *C3*, *C4* をはじめとする補体因子や、*B* 因子、白血球膜上の *MCP* 発現測定などを行うことが推奨されているが (図 1)<sup>21)</sup>、本邦においては *H* 因子や *I* 因子などの補体制御因子や補体活性化因子である *B* 因子などの定量はほとんどの施設で不可能である。さらに、表 3<sup>21)</sup> に示すように各種補体調節因子異常症であっても対応する補体蛋白発現のレベルが正常である場合も報告されており、補体蛋白の定量のみでは確定診断に至らない。このため最終診断には遺伝子診断が必要と考えられ

ている。しかし、既報の aHUS の原因となる補体制御因子遺伝子は、表 4<sup>22)</sup> に示すように非常に大きな遺伝子であり、すべての遺伝子変異をすべての症例において一斉に網羅的な解析を行うことは困難で、解析すべき補体制御因子遺伝子の優先順位の設定が必要である。したがって、本邦での aHUS 関連の補体制御因子異常症の診断においては、奈良県立医科大学輸血部において補体調節因子異常症の遺伝子変異部位の検索および国立循環器病研究センターでの遺伝子解析という二段階での解析システムが構築された。奈良県立医科大学輸血部では ELISA 法による血漿中 *ADAMTS13* 活性およびそのインヒビター活性の測定、ウェスタンブロット法を用いた抗 *H* 因子抗体の検出、Sanchez-Corral らの方法を参考としたヒツジ赤血球を用いた溶血試験により補体制御因子異常の部位を図 2 のような方法論により推定した。実際にはまず最初に、aHUS 患者血漿の *ADAMTS13* 活性およびそのインヒビター活性を測定し、*ADAMTS13* 活性の著減する定型的血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) をまず除外する。定型的 TTP が否定された場合には溶血試験および精製 *H* 因子による溶血補正試験を行う。溶血試験が陽性で精製 *H* 因子により溶血が補正される場合には *H* 因子異常症を強く疑い、抗 *H* 因子異常症の有無を確認する。抗 *H* 因子抗体が陽性であれば、抗 *H* 因子抗体による aHUS と診断し、*CFHR1*, *CFHR3* の遺伝子解析を行う。抗 *H* 因子抗体陰性の場合には、*H* 因子異常症として *CFH* の遺伝子解析を行う。溶血試験が陽性であるも精製 *H* 因子で溶血が補正されない場合には、*H* 因子以外の循環血漿中に存在する *CFI*, *CFB*, *C3* などの遺伝子異常を疑い、これらの解析を優先し、溶血試験が陰性の場合には、膜結合型の *MCP* やトロンボモジュリンなどの因子異常を考慮し *MCP*, *THBD* を優先して解析する。

この蛋白化学解析の結果に基づき、国立循環器病研究センターにて *CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB*, *THBD*,

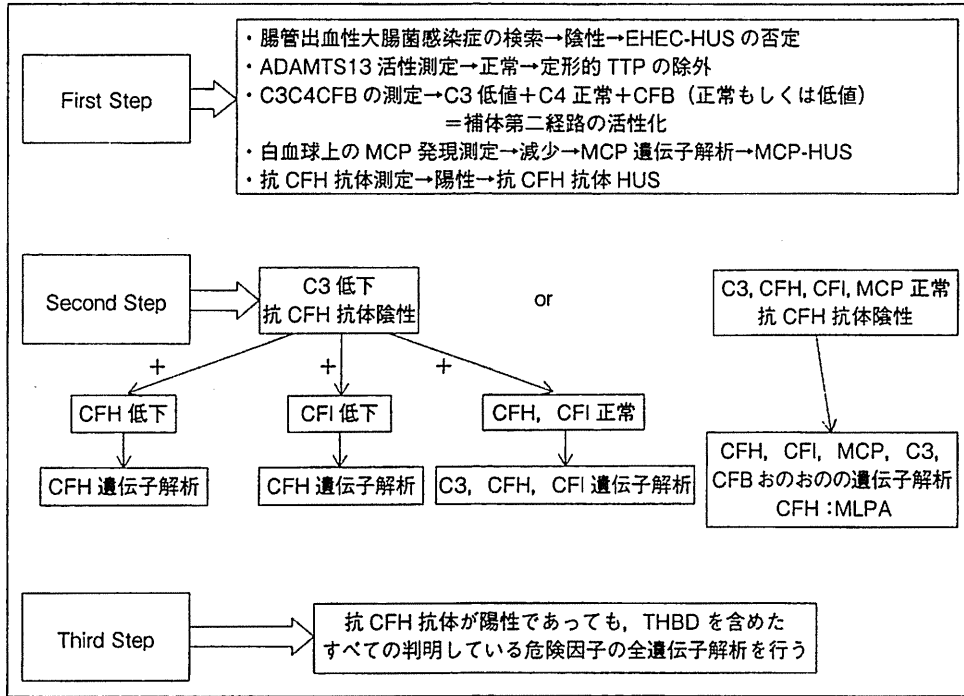


図1 aHUSの診断アルゴリズム (文献13)より引用、一部改変  
 EHEC: enterohemorrhagic *Escherichia coli* (腸管出血性大腸菌), HUS: hemolytic uremic syndrome (溶血性尿毒症症候群), ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type I motif 13, CFB: complement factor B (B因子), MCP: membrane cofactor protein, CFH: complement factor H (H因子), CFI: complement factor I (I因子), MLPA: multiple ligation dependent probe amplification, THBD: thrombomodulin (トロンボモジュリン)

表3 種々のaHUS病型における血漿中C3, C4, H因子, I因子, B因子濃度およびMCP発現量

遺伝子異常部位	蛋白量 or 発現量					
	C4	C3	H因子	I因子	B因子	MCP
CFH	正常	正常 or (減少)	正常 or (減少)	正常	正常 or (減少)	正常
CFI	正常	正常 or (減少)	正常	正常 or (減少)	正常 or (減少)	正常
MCP	正常	正常 or (減少)	正常	正常	正常	減少 or (正常)
CFB	正常	減少	正常	正常	正常 or (減少)	正常
C3	正常	減少	正常	正常	正常 or (減少)	正常
THBD	正常	正常 or 減少	ND	ND	ND	正常
CFHR1, CFHR3 (抗H因子抗体)	正常	減少 or (正常)	正常 or (減少)	正常	正常 or (減少)	正常

C3の遺伝子解析を、PCRを用いた直接塩基決定法により塩基配列を決定し遺伝子変異を同定した。

本診断システムにより、検体送付から蛋白解析による異常部位の検索に2~3日、遺伝子解析に約1ヵ月を要するのみでaHUS患者の遺伝子変異を含めた診断が可能となった。この系により本邦aHUS 10例の解析がなされたところ<sup>23)</sup>、9例において診断が確定し、非常に効率的かつ有用な解析法であると考えられる。今後症例を蓄積することにより日本人でのaHUS病態が明らかになることが期待される。

結論

今回、奈良県立医科大学輸血部、国立循環器病研究センターによりaHUSにおける補体制御因子異常症の解析システムが構築でき、わが国においても1~2ヵ月という非常に短期間での遺伝子解析も含めた系が確立した。現在のところ、aHUSの病態には不明な部分も多く、本システムは遺伝子解析を含む診断系であることから、検査対象患者は原則として奈良県立医科大学輸血部でのセカンドオピニオン外来を受診し、疾患および検査説明を十分受けた上で検査に入ることとなっている。今後症例が蓄積

表4 aHUSの原因と報告された遺伝子

遺伝子名	CFH	MCP	CFI	C3	CFB	THBD
コード蛋白名	H因子	Membrane cofactor protein CD46	I因子	C3	B因子	トロンボモジュリン
Cytogenic location	1q32~q32.1	1q32.2	4q25	19p13.3~13.2	6p21.33	20p11.21
エクソン数	23	14	13	41	18	1
アミノ酸数	1,213	392	583	1,663	764	575
分子量	150 kDa	55~75 kDa	88 kDa	185 kDa	90 kDa	74 kDa

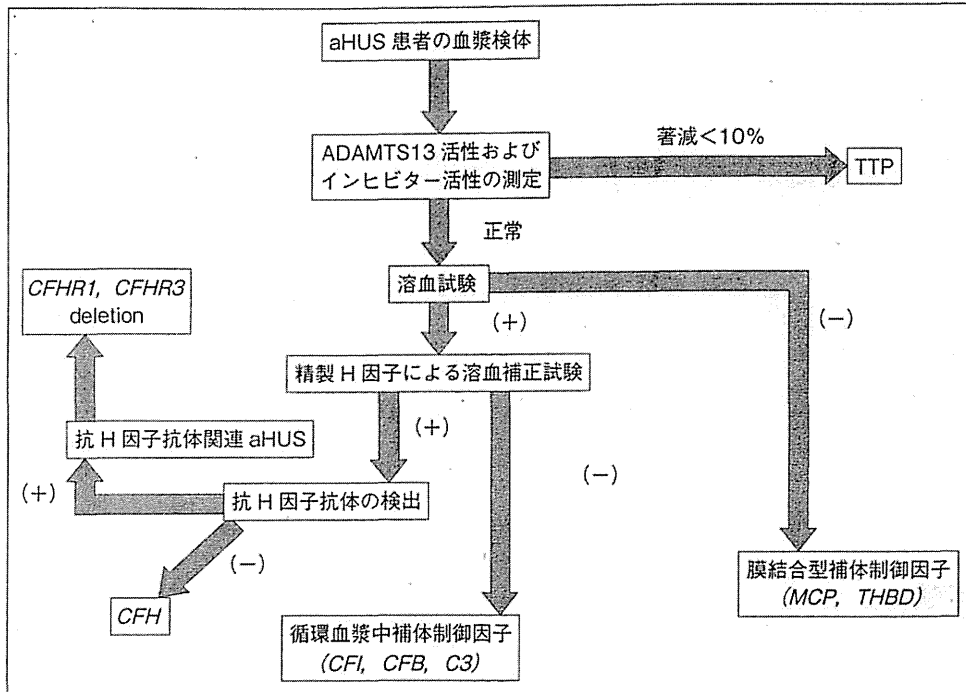


図2 奈良県立医科大学における蛋白化学による遺伝子変異部位の検索アルゴリズム

され日本人における病態の詳細が明らかとなることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836-44.
- 2) Noris M, Mescla M, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 622-33.
- 3) Remeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I : a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e84.
- 4) Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J*

- Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2150-5.
- 5) Bieniaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 339-49.
- 6) Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003 ; 362 : 1542-7.
- 7) Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 12966-71.
- 8) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 345-57.
- 9) Fremaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008 ; 112 : 4948-52.

- 10) Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain of function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 240-5.
- 11) 芦田明, 玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. *日児誌* 2013 ; 117 : 1-10.
- 12) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 687-96.
- 13) 澤井俊宏, 池田勇八, 坂井智行. 補体制御異常症による非典型溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法. *腎と透析* 2013 ; 74 : 1109-12.
- 14) Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 544-6.
- 15) Numberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 542-4.
- 16) 服部元史. 非典型 HUS と腎移植. *腎と透析* 2013 ; 74 : 1146-9.
- 17) Davin JC, Groothoff J, Gracchi V, et al. Long-term renal function under plasma exchange in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1915-6.
- 18) Zuber J, Quintrec ML, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 3337-54.
- 19) Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 41-57.
- 20) 香美祥二, 岡田浩一, 要伸也, 他. 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>.
- 21) Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Disease* 2011 ; 6 : 60.
- 22) 藤村吉博. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立. 平成23年度 総括・分担研究報告書.
- 23) Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013 ; 54 : 238-46.

#### Establishment of diagnostic network of atypical hemolytic uremic syndrome

Akira Ashida<sup>1)</sup>, Yoko Yoshida<sup>2)</sup>, Xiping Fan<sup>3)</sup>, Masanori Matsumoto<sup>2)</sup>, Motoshi Hattori<sup>4)</sup>,  
Toshiyuki Miyata<sup>3)</sup>, Yoshihiro Fujimura<sup>2)</sup>

Department of Pediatrics, Osaka Medical College<sup>1)</sup>

Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University<sup>2)</sup>

Department of Molecular Pathogenesis, Research Institute National Cerebral and Cardiovascular Center<sup>3)</sup>

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University<sup>4)</sup>

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. Over 90% of such cases are due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) infection 'typically' presenting with a diarrheal prodrome. The remaining 10% of childhood HUS comprises so-called, atypical HUS (aHUS) which is a heterogeneous disease associated with defective regulation of the alternative complement pathway in over 50% of cases. In contrast to typical HUS, aHUS is associated with a poor long-term prognosis, and is characterized by frequent relapses and progression to end-stage renal disease. Furthermore, the incidence of aHUS recurrence after renal transplantation is high, and has been reported to depend on the underlying complement defect. Therefore, it is necessary to diagnose aHUS as accurately and quickly as possible. For the diagnosis of HUS/TTP, analysis of the gene mutation site through measurement of ADAMTS13 activity and protein assay including hemolytic assay and measurement of CFH autoantibodies have been performed at Nara Medical University, and the final diagnosis based on gene mutation analysis of CFH, CFI, C3, THBD, CFB, and MCP has been done at the National Cerebral and Cardiovascular Center. A diagnostic network for HUS/TTP centered on these institutions has thus been established. Through this diagnostic network, the analytical procedures from measurement of ADAMTS13 activity to genetic mutation analysis can be completed within one month.

**key words** atypical hemolytic uremic syndrome, complement regulatory abnormality, Hemolytic assay, CFH autoantibodies

## エクリズマブ：aHUS\*

芦田 明\*\* 玉井 浩\*\*

### ■ はじめに

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) は、志賀毒素 (Shiga toxin : Stx) による HUS と ADAMTS13 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) 以外の血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 主徴とする疾患と定義される<sup>1)</sup>。発症に関与する病因は多岐にわたるが、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC) 感染症に続発し、志賀毒素に関連する溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) に比し急性期予後が悪く、再発率も高いといわれている。

2013 年 9 月、aHUS における血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) の抑制に対する治療薬剤としてヒト C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブ (eculizumab) が承認された。本稿では、aHUS およびその治療薬としてのエクリズマブの治療効果を中心に、aHUS の治療におけるエクリズマブの位置づけについて概説する。

### ■ aHUS と補体調節因子

多数の病因が aHUS の発症に関与するなか、約半数の症例が補体調節の異常であるとされ<sup>2,3)</sup>、特に第二経路 (alternative pathway) の調節異常が原因と考えられている。aHUS 患者における H 因子 (complement factor H : CFH) 変異の関連を 1998 年に Warwicker が報告して以来<sup>4)</sup>、CFH 上に 120 以上の遺伝子異常が報告され、aHUS の 50~60% が CFH の異常症で説明されるようになった。CFH 以外にも CFH と同様、補体の活性化を制御する因子として I 因子 (complement factor I : CFI)、トロンボモジュリン (thrombomodulin : THBD)、membrane cofactor protein (MCP)、また、補体の活性化を促進する因子として B 因子 (complement factor B : CFB)、C3 の異常が明らかとされてきた。また、CFH に対する自己抗体 (抗 H 因子抗体) が原因の症例も報告され、その多くに complement factor H-related protein (CFHR) 1/3 の欠失が関与する<sup>5)</sup>。わが国の解析報告でも同様に補体調節因子異常症が報告されており<sup>6)</sup>、これら補体制御因子、活性化因子の異常により、第二経路の異常活性化、膜障害因子 (membrane attack complex : MAC) の過剰な形成から血管内皮細胞障害をきたし、血小板が動員され、血栓が形成される結果 HUS を発症する。

\* Therapy with eculizumab for aHUS

key words : エクリズマブ, aHUS, モノクローナル抗体

\*\* 大阪医科大学小児科 ASHIDA Akira and TAMAI Hiroshi  
(〒569-8686 高槻市大学町 2-7)

表 非典型 HUS における遺伝子異常症の治療反応性と予後

変異遺伝子	頻度 (%)	短期間の血漿治療に対する反応性 (寛解率)	長期予後 (死亡もしくは腎死率)	腎移植予後 (移植後再発率)
CFH	20~30	60% (血漿交換量および時期に依存)	70~80%	80~90%
CFHR1/3 (抗 CFH 抗体)	6	70~80% (免疫抑制療法を併用)	腎死率 30~40%	20%
MCP	10~15	血漿交換療法の確定的適応はなし	<20%	15~20%
CFI	4~10	30~40%	60~70%	70~80%
CFB	1~2	30%	70%	1例のみ
C3	5~10	40~50%	60%	40~50%
THBD	5	60%	60%	1例のみ

(文献 2, 7) より引用, 一部改変)

これまでの症例の蓄積・解析より障害される補体調節因子の種類により, 急性期予後, 長期予後, 腎移植予後 (腎移植後再発率) は表に示すようにさまざまで, 最も頻度が高いと報告される CFH 異常症が最も予後が悪く, 一方, 膜結合型の補体制御因子である MCP 異常症では比較的予後が良好であると報告されている<sup>2,7)</sup>。

## II エクリズマブ

aHUS に対する治療は, 膜結合型制御因子である MCP 異常症を除いて, 正常補体調節因子の補充, 異常補体調節因子や抗 CFH 抗体の除去を行うことにより補体調節系を再建し, 併せて容量負荷をも回避することを目的に血漿交換が施行され, controlled clinical trial は存在しないものの, aHUS に対する first line therapy として推奨されてきた<sup>8,9)</sup>。しかし, 表にも示すように, 急性発症期の治療に限定してみても, その効果は限定的であり満足できるものではない。

エクリズマブは, 補体成分 C5 に対するリコンビナントヒトモノクローナル IgG 抗体で, 補体経路の最終段階をブロックする薬剤として開発され, 発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH) の治療薬として使用されていた。IgG 型の抗体であることから, 血漿中に約 70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で存在する C5 を完全にブロックするためには 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上のエクリズマ

ブが必要であると考えられ, 薬剤の血中半減期は約  $11 \pm 3$  日である<sup>10-12)</sup>。また, IgG2 型の抗体であることから, 胎盤通過性も乏しいと考えられている。エクリズマブが結合する C5 上の抗原認識部位は分子構造学的には C5a とは離れて存在するが, 分子モデル上では C5 分子と C5 開裂酵素 (C5 convertase) の接触面上に存在すると推定される。このことから, エクリズマブが C5 分子に結合すると C5 分子が C5 転換酵素の活性中心にはまり込むことができず, C5 の開裂が阻止され C5-9 の形成抑止に至る機能的阻害 (functional inhibition) を生じると推定される (図)<sup>13)</sup>。

エクリズマブは補体成分 C5 に作用し, 補体の最終段階をブロックする薬剤であることから, 被包化細菌の感染, 特に髄膜炎菌感染には注意を要する。PNH に対する使用後調査でもナイセリア感染症の発症頻度は 4.2 人/1,000 患者・年で髄膜炎菌敗血症はエクリズマブ投与下で 2 人/474.1 患者・年以上の発症率であったと報告されている<sup>13)</sup>。これらのことを踏まえエクリズマブ使用に際しては, 髄膜炎菌に対するワクチン接種が必要とされている。さらに, 小児については, 同じ被包化細菌に属する肺炎球菌, B 型インフルエンザ桿菌に関する感染に関してもワクチン接種も含め注意が必要である。

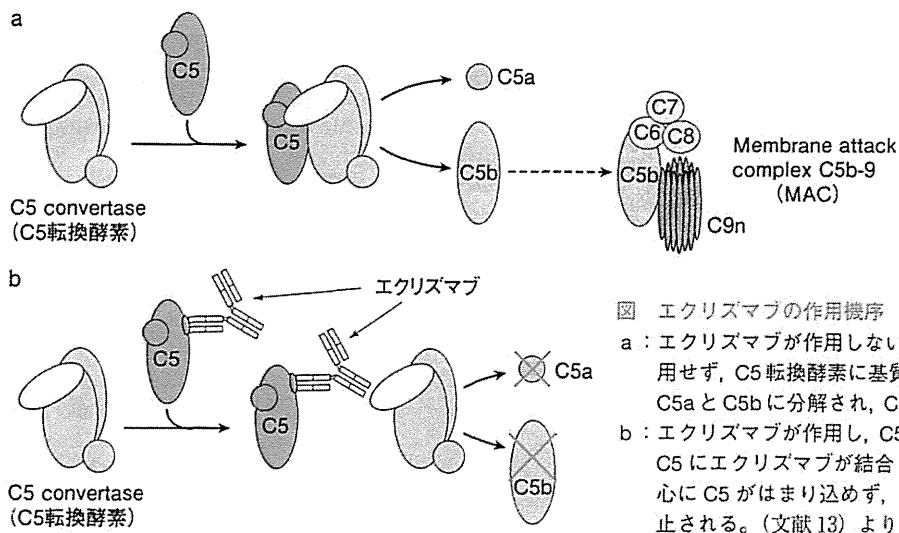


図 エクリズマブの作用機序

a : エクリズマブが作用しない場合。エクリズマブが作用せず、C5 転換酵素に基質である C5 がはまり込み C5a と C5b に分解され、C5-9 の MAC を形成する。

b : エクリズマブが作用し、C5 の開裂を阻害する場合。C5 にエクリズマブが結合し、C5 開裂酵素の活性中心に C5 がはまり込めず、C5a、C5b への開裂が阻止される。(文献 13) より引用、一部改変)

### III aHUS 治療とエクリズマブ

2009 年、血漿治療に抵抗性の aHUS に対する著明な効果が報告されて以降<sup>14,15)</sup>、aHUS に対する有効性が多数報告されるようになった。そのなかで小児例 11 例を含む 24 例の既報を集計し検討した Zuber らの報告では<sup>13)</sup>、24 例中 21 例が血液学的な完全寛解に至り、腎機能に関しては、透析導入がなされていた 6 例中 4 例が透析を離脱し、10 例が完全に機能回復していた。また、腎機能回復の程度が aHUS 発症よりエクリズマブ治療導入までの期間と逆相関していた。aHUS に対する prospective study は、12 歳以上で血小板減少、腎機能障害を認める aHUS 急性期の患者 17 名、および血小板減少は認めないものの腎障害を呈する病期の 20 名を対象に施行され、62 週の観察期間で、血小板数は回復し 80% の症例で TMA を再燃せずに経過したと報告された。腎機能に関しても、早期のエクリズマブを用いた治療介入が良好な腎機能回復に寄与し、長期的にも時間経過とともに徐々に腎機能が改善したと報告されている<sup>16)</sup>。

### IV aHUS 治療におけるエクリズマブの位置づけ

aHUS の治療は、従来 expert opinion として正常補体調節因子の補充、異常補体調節因子や抗 CFH 抗体の除去を行い、併せて容量負荷をも回避することを目的に血漿治療、特に血漿交換療法が first line therapy として推奨され施行されてきた<sup>8,9)</sup>。また、再発予防を目的としても血漿交換療法が施行され、ある一定の効果を示したとの報告もある<sup>17)</sup>。しかし、原因となる補体調節因子異常により差はあるものの、その効果は満足できるものではない(表)。それに比し、エクリズマブによる治療は、上述したように非常に優れた効果が示され、また血漿交換よりエクリズマブへ治療を変更した症例でも非常に良好な結果が得られていることから<sup>13,16)</sup>、今後 aHUS の治療として、エクリズマブによる治療の選択順位が上がる可能性がある。さらに、血漿交換を施行するためブラッドアクセスの確保や血漿交換自体に伴うリスクも存在することから、ブラッドアクセス確保に困難を伴う小児の aHUS 症例や、補体調節異常に関連する aHUS との診断が確定した成人に対しては、血漿交換療法に代わりエクリズマブによる治療を first line therapy と位置づけるとの意見もある<sup>13)</sup>。



わが国でも、2013年9月にエクリズマブはaHUSにおけるTMAの抑制に対する治療薬剤として承認された。わが国においてもaHUS患者に対するエクリズマブを用いた治療が可能となり、使用症例の報告が散見されるようになっていく<sup>19-21)</sup>。今後、ガイドラインに基づく適切な診断の下、わが国のエクリズマブの治療症例が増加・集積・解析され、エクリズマブ治療をも含めたaHUSに対する治療アルゴリズムがわが国で確立することが期待される。

## ■ おわりに

aHUSの病因の半数以上が補体調節因子異常であることが明らかとなり、補体活性経路の最終段階を抑制調節する薬剤、エクリズマブが開発され、使用が承認された。エクリズマブの補体調節因子異常症に関連するaHUSに対する非常に優れた効果は、aHUSの予後を大きく変える可能性がある。aHUS患者がエクリズマブ治療の恩恵を享受できるためにも、aHUSの適切な診断、エクリズマブ治療の対象症例か否かの判断が今後一層重要となる。

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会・日本小児科学会合同「非典型溶血性尿毒症候群診断基準作成委員会」：非典型溶血性尿毒症候群診断基準。日腎会誌 55 : 91-93, 2013
- 2) Noris M, Remuzzi G : Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361 : 1676-1687, 2009
- 3) Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, et al : Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 365 : 8-26, 2011
- 4) Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al : Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53 : 836-844, 1998
- 5) Zipfel PF, Mache C, Muller D, et al : DEAP-HUS : deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibodies-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25 : 2009-2019, 2010
- 6) Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al : Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 54 : 238-246, 2013
- 7) Waters AM, Licht C : aHUS caused by complement dysregulation : new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 26 : 41-57, 2011
- 8) Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al 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. *British J Haematol* 148 : 37-47, 2009
- 9) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al : The European Study Group for HUS : Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24 : 687-696, 2009
- 10) Rother RP, Rollins SA, Mojklik CF, et al : Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 25 : 1256-1264, 2007
- 11) Electronic Medicines Compendium, Soliris-Summary of Product Characteristics (on line), 2012 (<http://www.medicines.org.uk/emc/>)
- 12) U.S. Food and Drug Administration : Highlights of Prescribing Information : Soliris (on line), 2011 (<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2011/125166s172lbl.pdf>)
- 13) Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al : Use of eculizumab for haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 8 : 643-657, 2012
- 14) Gruppo RA, Rother RP : Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 360 : 544-546, 2009
- 15) Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, et al : Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 360 : 542-544, 2009
- 16) Legendre CM, Licht C, Muus P, et al : Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368 : 2169-2181, 2013
- 17) Davin JC, Groothoff J, Gracchi V, et al : Long-term renal function under plasma exchange in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26 : 1915-1916, 2011
- 18) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al : Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 1844-1859, 2010
- 19) Udagawa T, Motoyoshi Y, Matsumura Y, et al : Effect of eculizumab and recombinant human soluble thrombomodulin combination therapy in a 7-year-old girl with atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-factor H autoantibodies. *CEN Case Reports*.
- 20) 才田 謙, 布山正貴, 町田裕之, 他 : 血漿交換と eculizumab

lizumab投与により改善しえた抗Factor H抗体による  
aHUSの1例. 第35回日本小児腎不全学会学術集会抄  
録集, p68, 2013

21) 吉田賢弘, 奥田雄介, 久保田亘, 他: 早期のエクリズ

マブ投与により腎機能が回復した非典型溶血性尿毒症  
症候群の1例. 第35回日本小児腎不全学会学術集会抄  
録集, p69, 2013

\* \* \*

## 海外事例：欧州における O104：H4 感染について\*

伊藤秀一\*\*

### はじめに

腸管出血性大腸菌 (EHEC) による集団感染は、散発的で小規模のものから 1,000 人以上の大規模集団感染までさまざまである。これまでの国内外の EHEC の集団感染における血清型は O157 がほとんどを占めていた。しかし、2011 年の北陸地方を中心とした O111 の集団感染、さらに同年のドイツを中心とした欧州における O104：H4 による大規模集団感染は、O157：H7 以外の血清型による珍しい集団感染であり、かつ溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome：HUS) の発生頻度が高かった。とりわけ欧州の集団感染は、従来の EHEC によるものではなく、腸管凝集接着性大腸菌 (enteroaggregative *E. coli*：EAggEC) O104：H4 という人類が未経験の血清型の病原性大腸菌によるものであり、多くの HUS 患者と死亡者が発生した。今後、O157 以外にもしくは EHEC 以外の病原性大腸菌による HUS が発生することが危惧されている。本稿では、欧州における大規模集団感染を中心に概説する。

10%に発症する。20~60%の患者は透析療法を必要とする急性腎障害を合併し、1/4~1/3の患者は何らかの中樞神経症状を呈する。急性期死亡率は約2~5%で、中樞神経合併症や消化管穿孔によるものが多い。

1990年代から世界各地でEHECによる集団感染が発生している(表1)。これまでの最大の集団感染は、1996年に大阪の堺市の事例である。表1に示したように、従来の集団感染のほとんどはO157によるものであり、HUSの発生頻度も10%以下にとどまっている。ちなみにわが国の感染症発生動向調査では、2008~2011年までの起因为菌が分離されたHUS患者でO157の占める割合は84%(203/242)であり、やはりO157が多くを占めている。しかし、2011年にこの傾向が破られる事象がわが国と欧州で発生した。それは、北陸でのO111による集団感染、ドイツでのO104による大規模集団感染である。さらに、これらの2事例は、高いHUSの発生率と死亡率を特徴としていたのである。

### I 過去の大規模感染とその起因为菌について

EHEC 感染症における重篤な合併症である HUS は、下痢の出現後 4~10 日に感染者の約 1~

### II 2011 年の欧州における集団感染の経過とその原因について

2011 年 4~5 月にかけて、富山県を中心とする焼き肉レストランで供されたユッケによる

\* Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104：H4 infections in Germany

Key words：溶血性尿毒症症候群、*E. Coli* O104：H4、病原性大腸菌、腸管凝集接着性大腸菌、血漿交換、エクリズマブ

\*\* 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 Iro Shuichi  
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

表1 病原性大腸菌による大規模集団感染

場所	年	患者数	HUS 患者数	死者数	起因菌	経路	PubMed
USA	1992	700	45	3	O157:H7	hamburger at fast food restaurants	7933395
Japan	1995	9,492	121	3	O157:H7	radish sprouts	10221032
Scotland	1996	633	2	0	O157:H7	sewage drinking water	8885663
Scotland	1996	512	>22	17	O157:H7	meat from one shop	11467789
USA	1999	1,000	>11	2	O157:H7	well water	10506035
Canada	2000	2,300	27	7	O157:H7	drinking water	12638998
Canada	2001	521	22	2	O157:H7	minced beef and caribou	7747090
Japan	2011	181	34	5	O111:H8	raw beef	—
Germany	2011	4,321	852	51	O104:H4	sprouts	21693628

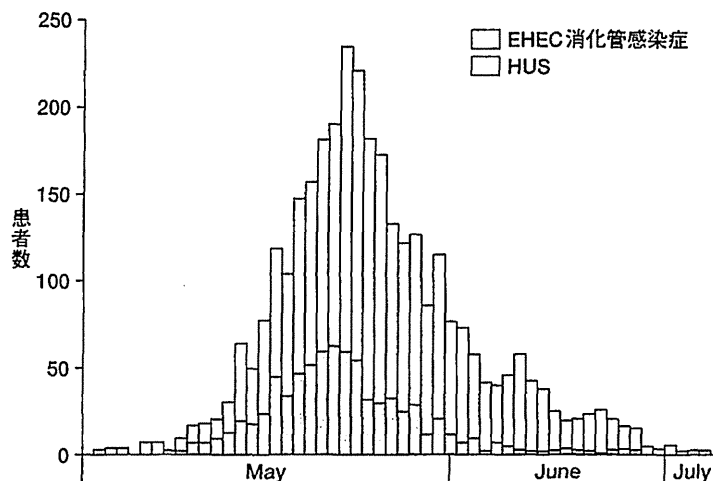


図 ドイツにおける O104:H4 大規模集団感染の推移 (文献1) より引用, 改変)

O111:H8 による集団感染が発生し、連日それについての報道が過熱していた。詳細は前稿に譲るが、この集団感染では成人を中心に約 180 人が感染し、34 人が HUS (19%) を発症し、うち 21 人が脳症を発症し (HUS のうち 62%)、5 名が死亡 (HUS の 15%) した。本集団感染では、HUS の発症率が高かったこと (従来の報告は 5~10%: 日本では 3~4%)、脳症が多く発生したこと、重症の経過をとり死亡率が高かったこと、生食肉が原因であるため成人が感染の中心であったことなどが従来と異なった特徴であった。

同じ頃、ドイツを中心とした欧州では、O104:H4 の大規模集団感染が発生していた。わが国の O111 についての報道に隠れ、一般には知られる

ことは少なかったが、富山の事例に比較しはるかに大規模で、かつ多数の HUS 患者の発生により、社会生活は大きく混乱をきたした。2011 年 5 月 1 日にドイツ北部で第 1 例目が発生し、瞬く間にドイツ北部から欧州 15 カ国、さらに渡航者を含め米国、カナダにも感染が拡大した。5 月 22~23 日に患者発生はピークに達し、1 日当たり 200 人以上の下痢症患者と 50 人以上の HUS 患者が発生した (図)<sup>1)</sup>。堺市の流行時の際の HUS の総患者数が 121 人であることと比較すると、1 日 50 人の HUS 患者が発生することでの医療現場の混乱は想像に難くない。実際、HUS の発生が感染者の約 20%にも達したために、小児病院でも小児患者を収容できず、多数の患者を成人施設に依頼