



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

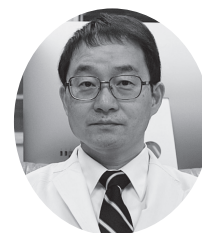
本編は次ページより掲載しております。

補体関連 TMA(非定型 HUS)

松本雅則*

Complement-mediated TMA (atypical HUS)

Masanori MATSUMOTO



松本雅則

Key words: atypical HUS, TMA, complement, alternative pathway

平成元年3月
自治医科大学卒業
平成元年5月～平成11年6月
奈良県立奈良病院、
十津川村国保診療所勤務
平成11年7月～平成16年6月
奈良県立医科大学輸血部助手
平成16年7月～平成19年9月
奈良県立医科大学輸血部講師
平成19年10月～平成26年3月
奈良県立医科大学輸血部准教授(副部長)
平成26年4月～
奈良県立医科大学輸血部教授
(部長)
現在に至る

1. はじめに

最近、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)という病名をよく目にするようになった¹⁾。これは、補体第二経路の異常という新たな病因が報告されたことにもよるが、aHUSに対する画期的であるが高価な薬剤(補体 C5 に対するモノクローナル抗体エクリズマブ)が登場し、不適切な使用が問題となったことも影響している。もともと O157 などの志賀毒素産生大腸菌(shigatoxin producing *E. coli*, STEC)感染による HUS を典型(typical)と呼んでいたもので、それ以外の HUS は広義の非典型 HUS(aHUS)と呼ばれていた。そのため広義の aHUS は様々な疾患が含まれているが、狭義の aHUS= 補体異常という2つの考え方が混乱の原因である。

HUS は、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)とともに血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy, TMA)に含まれて

いる。TMA とは、血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、そして腎臓や中枢神経などの臓器障害を特徴とする疾患群である。TMA はその病因によって分類されるようになり(表 1)²⁾、補体異常によるものは補体関連 TMA(complement-mediated TMA)と呼ばれるべき疾患である。ただ、指定難病や保険病名に aHUS が使用されていることから、aHUS は今後も病名として使用され続けることになるとと思われる。そのため、補体関連 TMA と aHUS との関連を十分認識しておく必要がある。

2. 補体活性化経路

補体の活性化には3つの経路が存在し、それぞれ異なった分子に依存して活性化を開始するが、C3 転換酵素と呼ばれるプロテアーゼを生成するところからは共通である(図 1)。TMA で問題となるのは第二経路(alternative pathway)であるが、第二経路の場合の C3 転換酵素は C3bBb であり、C3 を C3b と C3a に分解する。この際の小文字の a と b は、分解後の大きいフラグメントを b、小さいフラグメントを a と命名するので、凝固因子とは違うことに注意が必要である。生成された C3b は C3 転換酵素と結合し、第二経路の C5 転換酵素となる。それによって C5 は、

*責任者連絡先:

奈良県立医科大学輸血部

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

Tel: 0744-22-3051 (内線 3289), Fax: 0744-29-0771

E-mail: mmatsumo@naramed-u.ac.jp

表1 原発性 TMA の分類

	分類	病因	臨床診断
先天性	ADAMTS13 deficiency-mediated TMA	ADAMTS13 遺伝子異常	先天性 TTP
	Complement-mediated TMA	H 因子, I 因子, B 因子, C3, CD46 などの遺伝子異常による補体第二経路の異常活性化	atypical HUS
	Coagulation-mediated TMA	DGKE のホモ遺伝子異常 プラスミノゲン, THBD の遺伝子異常	atypical HUS?
	Metabolism-mediated TMA	MMACHC のホモ遺伝子異常	
後天性	ADAMTS13 deficiency-mediated TMA	ADAMTS13 に対する自己抗体	後天性 TTP
	Shiga toxin-mediated TMA	志賀毒素産生大腸菌 (STEC) 感染	STEC-HUS
	Drug-mediated TMA (immune reaction)	キニンや他の薬剤など薬剤によって抗体が産生される	薬剤性 TMA
	Drug-mediated TMA (toxic dose-reaction)	容量依存性の有害反応による様々な機序	薬剤性 TMA
	Complement-mediated TMA	H 因子に対する抗体	atypical HUS

George ら²⁾の分類を基に作成

DGKE: diacylglycerol kinase ϵ

THBD: トロンボモジュリン

MMACHC: methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein

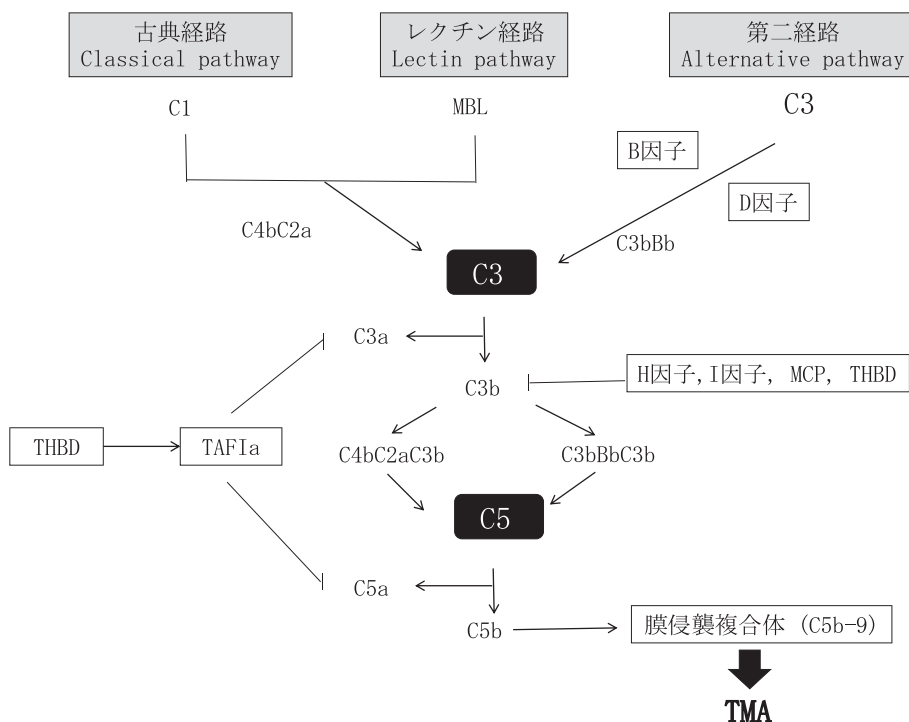


図1 補体活性の経路

補体の活性化には3つの経路がある。TMAで問題となるのは第二経路である。補体第二経路はC3から始まり、常に少しずつ活性化していることから、過剰に活性化しないようにH因子、MCPなどのブレーキが厳密に制御している。最終的に膜侵襲複合体(C5b-9)が血管内皮細胞を障害し、TMAを発症すると考えられている。(文献9より引用)

MBL: mannose-binding lectin

THBD: thrombomodulin

TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

MCP: membrane cofactor protein

C5b と C5a に分解される。C5b が C6～C9 に順次反応することで膜侵襲複合体(membrane attack complex, MAC)となり細胞膜融解を引き起こす。

補体第二経路は常に少しずつ活性化しており、過

剰に活性化しないようにブレーキが存在する。H 因子, I 因子, MCP(membrane cofactor protein, CD46), トロンボモジュリン(THBD)は C3b の分解促進に働く。これらの因子に異常がある場合は補体活性化の

表2 本邦 aHUS 患者に見られる遺伝子頻度

遺伝子異常および 抗 H 因子抗体	頻度 (%)	
	欧米	日本 (n=95)
H 因子	20–30	7.4
H 因子抗体	5–10	10.5
C3	2–10	30.5
CD46 (MCP)	10–15	9.5
トロンボモジュリン	3–4	5.3
B 因子	1–4	1.1
I 因子	4–10	0
未同定	～30	48.4

aHUS の全国調査研究 (研究代表者 南学正臣) 平成 26–27 年度 総合研究報告書⁸⁾より引用

ブレーキがかからない。また、C3b と Bb は結合して C3 転換酵素となるが、C3 と B 因子の遺伝子異常は機能獲得型と呼ばれ、C3bBb の安定化により H 因子や I 因子のブレーキが利かなくなると考えられている。THBD はまた thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) を活性化して C3a、C5a などのアナフィラトキシンを不活化する。

3. TMA の分類

TMA は原発性 (primary) と二次性 (secondary) に大きく分類される。二次性は、自己免疫疾患や悪性腫瘍などの基礎疾患に合併するものと理解されている。2014 年に George らは、原発性 TMA を病因によって 9 つに分類することを提案した²⁾。表 1 にその分類を示すが、先天性を 4 つに後天性を 5 つに分類している。薬剤性は二次性と考えられるので、なぜ原発性に含まれるのが私には理解できないが、aHUS に関しての分類には役に立つと思われる。

表 1 に示すように補体関連 TMA には先天性と後天性の 2 種類あり、先天性では、H 因子、I 因子、MCP、C3、B 因子、THBD の遺伝子異常が現在までに報告されている。ただし、THBD は凝固因子であるので、George らは DGKE (diacylglycerol kinase ϵ) や プラスミノゲンとともに coagulation-mediated TMA に分類している。しかし、THBD は *in vitro* で C3b 分解にも関与している³⁾、日本腎臓学会、日本小児科学会から報告された aHUS 診療ガイド 2015

では、THBD の遺伝子異常は補体関連 TMA として aHUS に分類されている。ちなみに DGKE 異常も本邦の診療ガイド 2015 では aHUS と分類されている。DGKE 異常患者で C3 が軽度低下する症例があること、本邦での報告例でエクリズマブが著効していること⁴⁾が考慮されていると思われる。

後天性の補体関連 TMA として、H 因子に対する抗体が産生される症例がある⁵⁾。この抗体の出現には遺伝的な背景が報告されており、理解を困難にしている。H 因子の遺伝子は 1 番染色体長腕に存在するが、その近傍に H 因子関連 (Complement Factor H related, CFHR) 1-5 遺伝子が存在する。これらの遺伝子異常、とくに CFHR3-CFHR1 の欠損が H 因子抗体陽性者に認められることが報告されている⁶⁾。CFHR 遺伝子欠損により抗 H 因子抗体が出現した aHUS は、DEAP-HUS (deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive for of hemolytic uremic syndrome) と呼ばれている。ただし、CFHR 遺伝子の欠損は健常人にも認められることから、抗 H 因子抗体の出現機序は明らかではない⁷⁾。

4. 日本国内の補体関連 TMA の実態と治療法の選択

日本国内での aHUS (≡補体関連 TMA) の解析は、奈良県立医科大学輸血部で開始し、その後東京大学腎臓・内分泌内科で引き継がれている。95 例のまとめを欧米との比較で表 2⁸⁾に示す。欧米では H 因子

による症例が最も多いが、日本では10%未満である。一方で欧米では少数例であるC3異常が日本では最も多い。また、これらの補体異常を認めない症例が欧米で30%程度、日本でも48%も存在する。逆に患者と同じ補体関連遺伝子異常を持っている両親で、TMAを発症していない症例もあり、aHUSの診断は専門家でも難しいことを認識する必要がある。

治療法は簡単に記載するが、aHUSの基本は血漿交換などの血漿療法である⁹⁾。それが無効である、もしくは補体異常が既に証明されている場合にはエクリズマブを考慮する。エクリズマブは、補体活性化の終末部C5に作用するので、どのタイプの補体関連TMAに対しても効果のある優れた薬剤である。ただ、高価な薬剤であり、2016年度の診療報酬改定でDPCに含まれてしまったので、入院でエクリズマブを使用した場合に大幅な赤字になる場合があるので注意が必要である。aHUSの診断と治療に関しては、東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科の非典型溶血性尿毒症症候群事務局(E-mail: ahus-office@umin.ac.jp)にコンサルトすることができる。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 1676–1687, 2009.
- 2) George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* **371**: 1847–1848, 2014.
- 3) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM: Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 345–357, 2009.
- 4) Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y: Atypical haemolytic uraemic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. *Thromb Haemost* **114**: 862–863, 2015.
- 5) Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V: Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **16**: 555–563, 2005.
- 6) Loirat C, Frémeaux-Bacchi V: Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **6**: 60, 2011.
- 7) Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, Rosales A, Giner T, Cortina G, Haindl CJ, Petzelberger B, Pawlik M, Jeller V, Vester U, Gadner B, van Husen M, Moritz ML, Würzner R, Junggraithmayr T; German-Austrian HUS Study Group: Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* **8**: 407–415, 2013.
- 8) 南学正臣：非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究：平成26–27年度総合研究報告書：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業。
- 9) 松本雅則：非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の病態、診断と治療。日本検査血液学会雑誌 **16**: 223–231, 2015.