



【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](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

aHUS の病態と臨床

加藤規利*, 立衿良崇, 丸山彰一

aHUS; pathology and clinical aspects

Noritoshi KATO, Yoshitaka TATEMATSU, and Shoichi MARUYAMA

要約：非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、主に補体第2経路の異常活性化によって発症する血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA) である。補体関連遺伝子の変異、補体制御因子に対する自己抗体が発症に関わっているが、既知の遺伝子異常が認められないケースも少なからず存在する。全身性の予後不良性疾患として知られるが、抗C5モノクローナル抗体 (エクリズマブ) の登場により予後改善が期待される。昨今、徐々に aHUS を取り巻く知見が蓄積してきているものの、未だその定義や分類、早期診断につながる適切なバイオマーカー、遺伝子背景の意義や治療方法の選択、および治療の中止基準など明確でない点も多い。今後さらなる疫学的な調査や詳細な遺伝背景の解析により、上記問題点の解明が期待される。

Key words: complement, alternative Pathway, eculizumab

1. TMA の分類と aHUS の定義

血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、微小血管内での血栓形成と血管内皮細胞障害を主病態とする病理学的な診断名であり、この病態を引き起こす原因として多くの疾患が含まれる。TMA の分類には時代による変遷および、国際的な差異が存在するのが実情である。

TMA を引き起こす代表的な疾患として、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は、後天性溶血性貧血、急性腎障害、血小板減少を3徴とされる疾患群である。乳児から小児に好発し、下痢などの消化器症状を伴い、志賀毒素産生性病原性大腸菌 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC) 感染が病態を形成する STEC-HUS を従来の「典型的な」HUS と捉えるのに対し、小児にとらわれず幅広い年齢層に発症し、また臨床的に下痢を伴わない

「非典型的」な HUS も存在することが知られており、D(diarrhea)(-)HUS として病因論とは別の次元で呼称されていた時代があった。ただし消化器症状の有無だけでは、両者を完全に区別できない事、また家族性に HUS を発症する症例も報告されるようになり、それらは非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS: aHUS) と分類されるようになるにつれ、徐々に D(+)-HUS および D(-)-HUS の呼称は使用されなくなった。一方で aHUS の原因として、補体関連の遺伝子異常が次々に報告されるようになり、aHUS には補体関連因子の機能的な異常が関与していることが示唆されるようになった。

こうした背景のもと、2013年に日本小児科学会と日本腎臓学会から合同で「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診断基準」が発表され、TMA を STEC-HUS と、von Willebrand 因子 (vWF) の特異的切断酵素である ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) が著減する特徴を持つ血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、そしてその2つ以外である aHUS と言うように3種類に分類した。この時点では aHUS の認知度を高めるこ

*責任者連絡先:

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
〒466-0065 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地
Tel: 052-741-2111
E-mail: n-kato@med.nagoya-u.ac.jp

		TMA						
Remuzzi(2009年) 日本の診断基準 (2013年)	HUS	TTP	aHUS					
			補体制御異常	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	自己免疫疾患
Cordoba(2013年) Scully(2014年) らの分類	HUS	TTP	aHUS	二次性TMA				
			補体関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	自己免疫疾患
日本のaHUS 診療ガイド (2015年)	HUS	TTP	aHUS	二次性TMA				
			補体関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	自己免疫疾患

図1 aHUS 疾患概念の変遷
非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015 より引用

とに主眼が置かれ、aHUSはSTEC-HUSとTTPを否定した除外診断となり、補体制御異常による「狭義の」aHUSを補体関連aHUS、それ以外に代謝性、感染症、薬剤性、妊娠関連、自己免疫疾患、膠原病関連、骨髄移植、臓器移植関連を含む疾患概念であった。その後補体関連のHUSに対する治療薬としてeculizumabが登場したが、この分類であると他のTMA疾患もaHUSとなってしまう、薬剤の適用をミスリードしてしまう可能性があること、また国際的な論調とも異なってきたことから、「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」において、aHUSは先天性および後天性の補体制御異常によるaHUSのみを「aHUS」または「補体関連HUS」(complement-mediated HUS)と定義し、二次性TMAと区別されるようになった(図1)¹⁾。

一方で二次性TMAの基礎疾患には補体活性化を惹起するものも多く含まれている為、国際腎臓病ガイドラインであるKDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) においては二次性aHUSという概念を採用していたり、志賀毒素が証明され、消化器症状を伴う典型的なSTEC-HUSとしてTMAを発症するが、後に補体制御因子の遺伝子異常が明らかとなる症例の報告も存在したり、TMAおよびaHUSの分類、概念は国際的にもまだ確実には定まっていないという問題点がある²⁻⁴⁾。現在本邦では、二次性aHUSというKDIGOの分類が用いられることは少なく、「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」に沿って分類を行っている。

aHUS 診療ガイド 2015 においては、aHUS を

- (1) 先天性の補体関連遺伝子としてCFH, CFI, CD46 (MCP), C3, CFB, THBD, DGKE の7 遺伝子異常例
- (2) 後天性のaHUSとして抗H因子抗体陽性例
- (3) TMAを呈し、STEC-HUS, TTP, 二次性TMAが否定的で、上記既知の遺伝子異常は認められないが臨床的にaHUSが疑われる例

としている。

2. 補体活性化経路とaHUSにおける制御異常

補体の役割には侵入した微生物もしくは異物に対するオプソニン化や、活性化の過程で切り取られる小分子がアナフィラトキシンとして働き、白血球を局所へ動員させる作用に加え、補体活性化カスケードの最終産物としての膜障害性複合体 (membrane attack complex: MAC) 形成による細胞や微生物の破壊が挙げられる。これらの補体の働きは、古典経路、レクチン経路、第2経路といった3つの経路によって発動される。古典経路は抗体が抗原を認識し構造変化をきたしたIgGやIgMのFcを認識することで、またレクチン経路は病原体上のマンノースを認識することでカスケードが始まるのに対し、aHUSにおいて重要な第2経路は病原体の認識機構を持たず、常時C3が低いレベルで加水分解による活性化をきたしているという特徴がある(図2)。あたかも常に

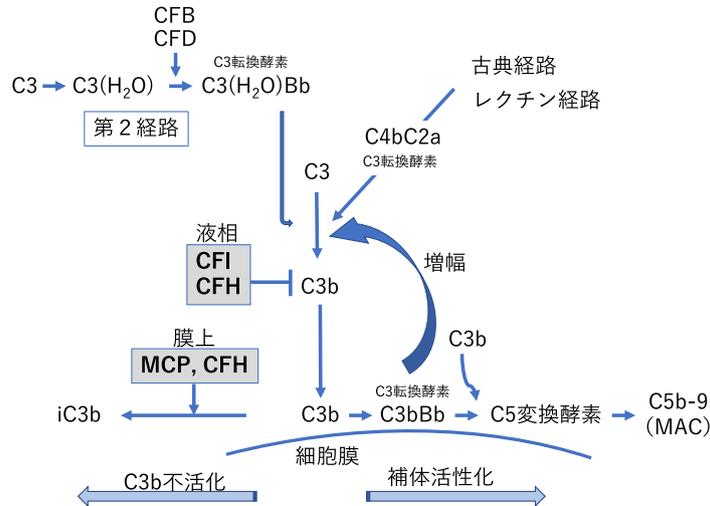


図2 aHUSに関わる補体経路

アイドリング状態な経路であり、適切なブレーキ（補体制御因子）が存在することが前提の活性化反応と言える。加水分解されたC3はComplement factor B（CFB）と結合しC3転換酵素を形成し、C3を切断しC3aとC3bに分解する。図に示すようにC3bは3つの経路の中心をなしており、C3bが微生物の細胞膜上に結合すると再度CFBと反応し、C3転換酵素（C3bBb）を形成し、さらなるC3の分解を経てC5変換酵素となり、MAC（C5b-9）形成へ進む。C3転換酵素はC3から更にC3bを生成するため、第2経路は古典経路、レクチン経路を含めた増幅機構と考えられることも出来る。

前述の通り第2経路には病原体の認識機構がないため、このままでは細胞膜上や、液相中で補体活性が高まり、病原体のみならず宿主組織への損傷につながってしまう。そこで補体活性は各段階で綿密な制御を受けている。細胞膜上で主に機能する分子としては、membrane cofactor protein (MCP)/CD46を代表とする複数の補体制御因子が存在するが、外部から侵入した微生物にはこの制御因子が存在せず、また種によっても膜上補体制御因子の特異性があるため、異物排除の選択に役立っている。Complement factor H（CFH）は液相中でC3b分解酵素であるComplement factor I（CFI）のco-factorとして働くと同時に、細胞膜上でもC3bの不活化を担っているとされる（図2）。

aHUSは補体活性化因子の機能獲得変異もしくは補体制御因子の機能喪失変異により補体系が異常活性化状態となって発症する。補体活性化因子の機能獲得変異の例としては、CFB変異、C3変異が挙げられ、補体制御因子の機能喪失変異の例としては、CFH変異、CFI変異、MCP変異、トロンボモジュリン（THBD）変異、または後天的なCFHに対する抗体（抗CFH抗体）出現によるCFH機能低下が挙げられている。

また、最近ではdiacylglycerol kinase ϵ （DGKE）、PLG（Plasminogen）などの凝固関連因子異常の関与も報告されている⁵⁻⁸。THBD変異は当初は凝固因子に関与すると考えられていたが、後にC3bの不活化能低下が判明し、補体系にも関与すると報告された⁹。

成人でのaHUSの発症には感染症、妊娠、がん、加齢など補体経路の活性化につながる契機存在し、本邦の疫学調査でも、75%の症例で感染症を始めとする何らかの契機が確認されている¹⁰。

3. 補体活性化異常と腎障害

腎臓は補体異常の影響を受けやすい臓器と言われている。液性および細胞膜上の補体制御蛋白の遺伝的な機能異常は、理論的には全身の臓器に影響を及ぼすはずであるが、なぜ腎臓に障害が起きやすいか

は、はっきりとわかっていない。ひとつの仮説として、腎臓の生理学的、生化学的特性に原因があるとされる。つまり腎臓は血流が豊富で様々な抗原や、産生された抗体にさらされやすい臓器と言える。また、濃縮器官であるため、補体蛋白が高濃度になりやすいといった特性を持つ。さらに低いpHや、尿細管が産生するアンモニアは、それ自体補体第二経路を活性化すると考えられている¹¹⁾。他にも補体制御蛋白の局在に関して、糸球体基底膜や、尿細管の管腔側には発現がないとも言われ、補体系が活性化しやすい原因の一端となっている可能性がある。ループ腎炎やIgA腎症のように補体の関与する腎疾患は数が多いが、多くの場合は免疫複合体の形成が引き金となって古典経路が活性化する疾患である。しかし本稿のaHUSおよびC3腎症は、第二経路(alternative pathway: AP)の制御異常、異常な活性化が引き金となる疾患で、補体異常が関与する(associate)というよりは、積極的に介入する(mediate)疾患である。

CFHは、CFIのco-factorとして働く液相中での第2経路の制御因子のひとつであるが、この機能の喪失は重篤な腎障害につながるがわかっている¹²⁾。CFHが強く関与する第2経路の異常による腎疾患として、C3腎症が挙げられる。C3腎症は腎炎症状で発症し、病理学的に膜性増殖性糸球体腎炎を引き起こす疾患でaHUSとは区別されるが、同じ第2経路の異常によってなぜ腎疾患の表現系への違いが生じるのであろうか。分子構造的に、CFHの補体制御機能はN末端に集中している一方で、C末端はC3bへの結合及び、多糖類への結合に寄与していて、液相のみならず細胞膜上で補体系の活性化から細胞を守っている役割を持っている。aHUSにおけるCFHの遺伝子変異の多くはC末端に集中しており、また抗H因子抗体の影響もC末端の機能を抑制すると考えられている。それにより、糸球体血管内皮細胞の細胞膜上で補体第2経路の活性化を抑制出来ない事が病因に関与しているとされる。一方でC3腎症に関わる遺伝子変異、自己抗体産生異常は主にH因子のN末端に影響すると考えられており、C3の液相における活性化が病因に関与するとされる。補体関連因子の遺伝子異常に関わる臨床研究、動物実験モ

デルにおいても検証が続けられており、これら補体第二経路活性化による腎疾患のさらなる病因解明が期待される¹³⁾。

4. 疫学・予後

欧州の疫学データでは、成人における発症頻度は毎年人口1千万人にあたり2~3人とされる⁵⁾。臓器症状としては腎障害が最多で約50~70%とされ、末期腎不全への進展も50%に至るとされる¹⁴⁾。その他にも、中枢神経症状、心血管障害、消化器症状、呼吸不全と多臓器不全を呈するが、これらの臓器障害が腎障害より先行する可能性があることにも留意を要する。

本邦の疫学データでは1998~2016年の間に118例がaHUSと診断されている。発症時年齢は生後3か月~84歳(中央値は6歳)で、18歳未満の割合は65%であった。予後は他国より比較的良好で、総死亡率は5.4%、腎死亡率は15%であった。エクリズマブ導入後の成績は、さらに改善する見通しである。

本邦の遺伝子解析結果からは27のバリエーションが発見された。その中ではC3変異例の割合が高く(31%)、欧米で多いとされるCFH遺伝子変異の割合は低かった(10%)。また、欧米と比較してC3変異例および抗CFH抗体陽性例の予後が良いことが判明した¹⁰⁾。

他国との比較も含めた各遺伝子変異群の予後や特徴を列記する(表1・2)¹⁵⁾。

5. 診断

急性期においては、TMAの中からSTEC-HUSとTTPに加えて二次性TMAを除外し、経過・既往歴・家族歴などから総合的に臨床診断を行う。過去に患者本人や親族が原因不明のTMAと診断されたことがあるような症例においてはaHUSを強く疑う必要がある(図3)¹⁶⁾。

具体的には、TMAの徴候(微小血管症性溶血性貧血、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器機能障害)を確認したら、STEC-HUSの鑑別のために食事歴の聴取、便培養検査、便中志賀毒素

表1 国別の疫学的データと遺伝子変異の頻度

	本邦#1	Italy Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct; 5(10): 1844– 59.	France Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Apr; 8(4): 554–62.	USA Hum Mutat. 2010 Jun; 31(6): E1445– 60.
aHUS 患者数	146	273	214	144
罹患率 (/10 ⁶ 人口/年)	0.28	—	0.23≤	—
性別 (男性比)	62.3%	40~50%	41.6%	—
家族歴	28%	15~30%	14%	—
異常因子特定率	56.8%	46~60%	60.3%	46.8%
遺伝子別症例数* (割合)				
CFH 変異	10 (6.6%)	20~30%	59 (27.6%)	39 (27.1%)
CFI 変異	0	4~10%	18 (8.4%)	12 (8.3%)
MCP 変異	9 (6.2%)	10~15%	20 (9.3%)	7 (4.9%)
C3 変異	37 (25.3%)*	5~10%	18 (8.4%)	3 (2.1%)
C3 I1157T	23 (15.7%)			
CFB 変異	0 (0.0%)	1~2%	4 (1.9%)	6 (4.2%)
THBD 変異	1 (0.7%)	3~5%	0	4 (2.8%)
DGKE 変異	2 (1.4%)	—	—	—
抗H因子抗体陽性	20 (13.7%)*	3~7%	14 (6.5%)	6 (4.2%)
複数変異(同遺伝子内の変異含む)	13 (8.9%)*	3%	9 (4.2%)	

*重複含む

#1 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究より

直接検出法, 抗LPS-IgM抗体を提出し, TTPの鑑別のためにADAMTS13活性, ADAMTS13抗体(インヒビター)を測定する. 詳細な身体診察や病歴聴取などから2次性TMAの原因がありそうであれば, その原疾患の治療を優先する.

一般診療の中で可能な補体検査に関して, C3低値, C4正常値は補体第2経路の活性化を示唆する. aHUSにおいてC3の低値は, 特にCFHの遺伝子異常が存在する際に低下する傾向が強いとされる. ただし, aHUS全体としては35~50%程度でしかC3低値が認められないため, 低下が認められた際は診断の一助になるが, 認められなくとも除外には繋がらない³⁾.

aHUS診療ガイド2015においては, 臨床的診断基準として以下の3項目を挙げている. (1) 微小血管

症性溶血性貧血;ヘモグロビン10g/dL未満, (2) 血小板減少;血小板15万/μL未満, (3) 急性腎障害 小児例では年齢・性別による血清クレアチン基準値の1.5倍以上(血清クレアチンは, 日本小児腎臓病学会の基準値を用いる). 成人例ではAKIの診断基準を用いる.

確定診断法としては遺伝学的検査及び抗CFH抗体の検出となる. 遺伝的検索に関しどこまでが原因遺伝子と考え調べるかは一概には言えないが, 一般的には既知の遺伝子として知られているC3, B因子, H因子, I因子, CD46, THBD, DGKE, CFHR5の遺伝子検索を行っている事が多い. また, これらの遺伝子異常の見つからない症例も30%程度存在するのが実情である. 一般診療では即座に遺伝子の検索までは実施できないことが多く, aHUSが疑わし

表2 各遺伝子変異の特徴

異常因子	変異の影響	血漿治療に対する反応性	長期予後	腎移植後再発率	
補体制御因子	CFH	・細胞表面 C3b やグリコサミノグリカンへの CFH 結合障害 ・ co-factor 機能異常	寛解率： 60%	死亡または ESRD： 70～80%	80～90%
	CFH/CFHR hybrid	・細胞表面 C3b やグリコサミノグリカンへの CFH 結合障害 ・ CFH との競合的相互作用	—	ESRD： 30～40%	20%
	CFI	・ co-factor 機能異常 ・ タンパク質分解活性の低下	寛解率： 30～40%	死亡または ESRD： 60～70%	70～80%
	MCP	・ MCP 発現減少 ・ C3b の結合低下や co-factor 活性低下	一般的に軽症	死亡または ESRD： 20%以下	15～20%
	anti CFH antibody	・ CFH 機能障害	寛解率： 70%	ESRD： 30～40%	20%
補体活性化因子	C3	・ CFI を介する C3b 不活化を抑制 ・ C3 convertase 活性化	寛解率： 40～50% (94%)	死亡または ESRD： 60%	40～50%
	CFB	・ CFH による C3 転換酵素崩壊に対する耐性 ・ C3 convertase 活性化	寛解率： 30%	死亡または ESRD： 70%	再発報告有り
凝固関連因子	THBD	・ co-factor 活性の阻害 ・ TAFI 活性化減弱	寛解率： 60%	死亡または ESRD： 60%	再発報告有り
	DGKE	・ 血栓形成因子と血小板活性化のアップレギュレーション	不明	20 歳までに ESRD	再発率低い
	PLG	・ 線溶活性減弱	不明	不明	不明
その他	INF2	・ 不明	不明	不明	不明

PLG : Plasminogen, INF2 : inverted formin 2, TAFI : thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

J Atheroscler Thromb 2019; 26: 99–110, NEJM 2009; 361: 1676–1687 を引用, 改変

い場合には確定診断を待たずに血漿交換療法やエクリズマブによる治療開始を考慮する事になる。

また補助診断として、ヒツジ赤血球を用いた溶血試験が有用な場合がある。Yoshida らは、非感作ヒツジ赤血球と患者血漿を混合させることでヒツジ赤血球の溶血の有無を判定し報告した¹⁷⁾。通常ヒツジ赤血球とヒト補体を反応させても、ヒツジ赤血球上に結合した C3b は CFB 等の結合によって C3bBb (C3 転換酵素) を形成し反応が進む前に、主に CFH が C 末端領域を介してヒツジ赤血球膜上へ結合し、さらなる補体系の活性化を抑制することで溶血反応は起きない。ところが CFH の C 末端領域の変異、もしくは抗 CFH 抗体の存在下ではこの阻害反応が充分に見られず、赤血球の溶血が起こるとされ、CFH 遺伝子

異常、抗 CFH 抗体陽性例の検出にたける。現状では aHUS の補助的な診断という立ち位置であるが、遺伝子変異の検索に比して早期に結果が得られるという点でメリットが有る。

6. 治療

正常補体調節因子の補充、機能異常を呈する補体調節因子の除去、抗 CFH 抗体などの自己抗体除去を目的とし、血漿交換療法あるいは血漿輸注が唯一の治療法として実施されてきた¹⁸⁾。急性期には一定の効果が示されていたが、特に小児においてバスキュラーアクセスの管理の困難さや、血漿製剤によるアレルギーなどが憂慮され、長期間の治療は困難であっ

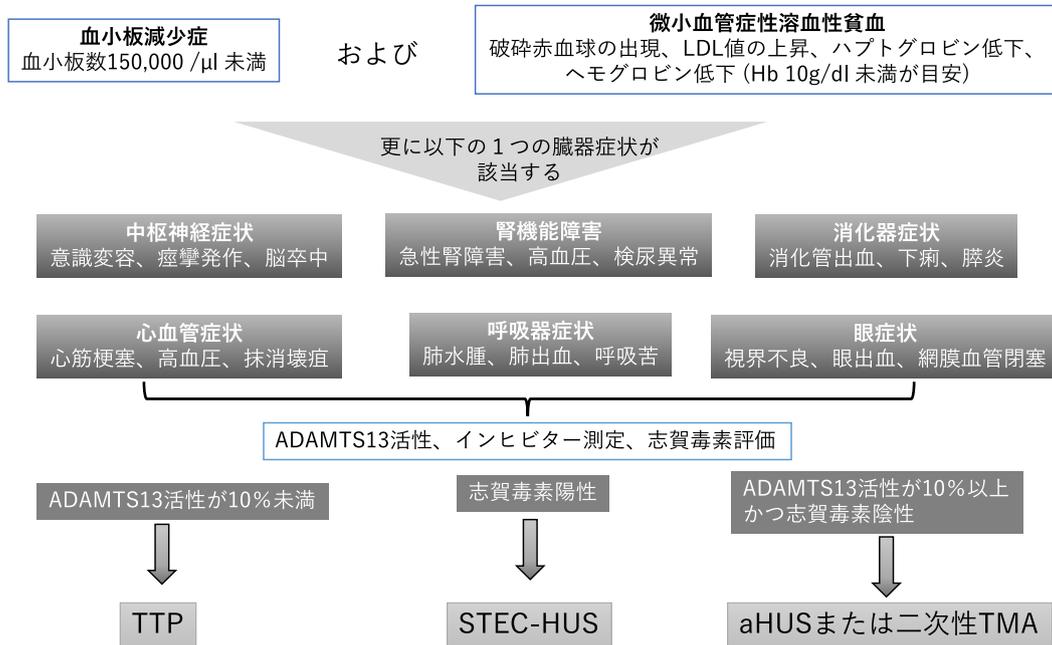


図3 TMAの鑑別診断

Laurence J, et al: Atypical hemolytic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol 14 : 2-15, 2016 より引用, 改変

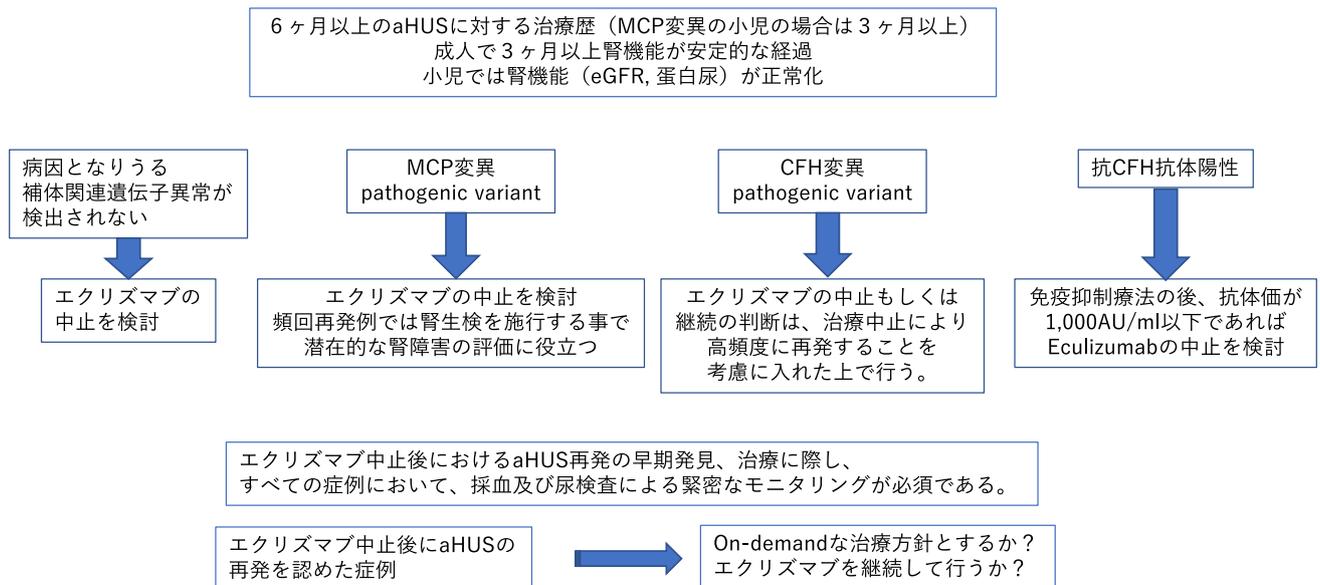


図4 aHUSにおけるエクリズマブ中止に関する提言 (フランス aHUS ワーキンググループ)

〈注意〉本提言は、単一の国における後方視的な小規模データをもとになされており、制約がある。日本人のデータは含まれていない。エクリズマブの中止に関して、未だ統一した見解は存在しない。

Fakhouri F, et al, Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jan 6; 12(1): 50-59. より引用, 改変

た。また、表2に示した通り治療反応性は変異群毎に様々であり、効果は限定的と言わざるを得なかった。

2013年9月に補体C5に対するヒトモノクローナル抗体であるエクリズマブが本邦でも保険適用となった。エクリズマブはC5に結合してその分解を抑制し、C5a・C5b-9の過剰産生を抑制することで効果を示す補体標的薬である。使用后1~2週間程度で血小板数の回復やLDHの低下といった溶血性貧血の改善が認められ、aHUSの治療方針は大きく転換し、治療成績も改善してきたと言える。Fakhouriらは、フランス国内で比較的小規模かつレトロスペクティブな評価を行い、補体制御因子の遺伝子変異によってエクリズマブ中止後の再発リスクを評価した。CFH変異(72%)、及びMCP変異(50%)においてエクリズマブ中止後に再発率が高かったが、速やかに治療を再開することで、腎機能への影響はなかったとされる。また、一度再発を経験した症例は、中止によって再度再発する率も高いとされた。得られた知見より、エクリズマブ治療の中止に関わる提言を行っているが、まだ遺伝子変異の種類によっては症例数が少なく、遺伝的背景も偏っていることから、著者自身も限定的な提言と記載しているように、今のところエクリズマブの使用継続・中止に関するコンセンサスは存在しない(図4)¹⁹⁾。治療を中断する際には、再発した際に早期発見する為に嚴重な外来でのフォローと、患者自身においても自宅での定期的な試験紙による尿検査が行われるべきであろう。本邦でのエクリズマブ中断13症例のうち12例は、中央値1年間の再発がなく経過し、1年以内に再発した一例は、C3 p.II157T変異であった¹⁰⁾。この点でも欧米との差異が生じており、今後の知見の集積が待たれる。なお、抗H因子抗体陽性のaHUSにおいては、血漿交換療法に免疫抑制治療を併用する治療の有効性も提唱されている²⁰⁾。

先述の通りaHUSの急性期における診断は、臨床診断に頼る部分が大きいため、二次性TMAと考えられていた症例の中に、遺伝子検査の結果が出てaHUSと診断されることも少なくない(表3)。血漿交換やエクリズマブによる治療反応性や、遺伝子検査の結果を確認し、症例が果たしてaHUSであったのか、その他の二次性TMAであったのか省察する

表3 二次性TMAの原因

a) 妊娠関連 TMA
HELLP 症候群
子癇
先天性 or 後天性 TTP・aHUS の妊娠契機とした発症
b) 薬剤関連 TMA
抗血小板剤 (チクロピジン, クロピドグレルなど)
カルシニューリンインヒビター
mTOR 阻害剤
抗悪性腫瘍剤 (マイトマイシン, ゲムシタビンなど)
経口避妊薬
キニン
c) 移植後 TMA
固形臓器移植
同種骨髄幹細胞移植
d) その他
コバラミン代謝異常症
手術・外傷
感染症 (肺炎球菌, 百日咳, インフルエンザ, HIV, 水痘など)
肺高血圧症
悪性高血圧
進行がん
播種性血管内凝固症候群
自己免疫疾患 (SLE, 抗リン脂質抗体症候群, 強皮症, 血管炎など)

芦田明・玉井宏 日本アフェレシス学会雑誌 34(1): 40-47, 2015より引用, 改変

ことが肝要である。また、その判断によって治療方針の変更も含めた再検討も必要となる(図5)。

エクリズマブ使用に際し、最も重篤な副作用としては髄膜炎菌感染が挙げられる。莢膜多糖体を形成する細菌の殺菌には補体活性化が重要とされており、補体制御能を有するエクリズマブ使用による髄膜炎菌感染症の発症が報告されている²¹⁾。そのため、緊急投与時を除きエクリズマブ投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨される。予防接種

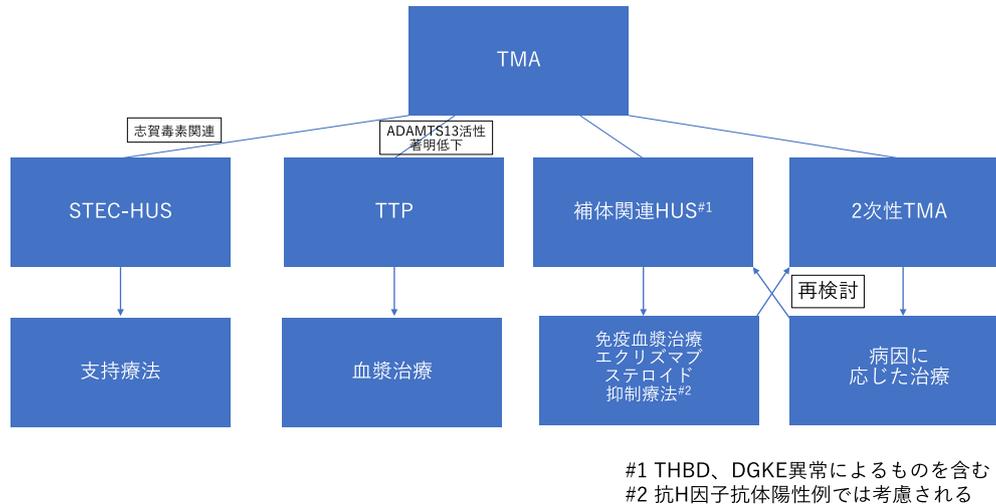


図5 aHUS治療の流れ
非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015 より引用, 改変

には現在日本で使用可能である, 4価髄膜炎菌ワクチン (メナクトラ®) を用いるケースが多いが, 血清型 B に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することは出来ないことを付記しておく. 髄膜炎菌感染症においては, 初期症状として発熱, 頭痛, 吐き気, 筋肉痛など通常の感冒と区別のつかないケースがあり, 発症後短時間に脳炎や敗血症の症状が悪化し死亡に至った症例の報告があり, 疑わしい症状が認められた場合はすぐに医療機関に受診するよう, 日頃から患者教育を行っておくことが肝要である. もし, エクリズマブ投与中に髄膜炎菌感染症の疑わしい症状が見られた場合は, 直ちに細菌性髄膜炎診療ガイドラインに従い, 第三世代セファロsporin系抗生物質療法を行う. また緊急的にエクリズマブ投与がなされる場合, 易感染性が示唆されるなど感染が危ぶまれるケースでは, 抗生物質の予防投与も考慮が必要となる. 小児にエクリズマブ投与を行う場合においては, 髄膜炎菌ワクチンに加えて肺炎球菌, インフルエンザ桿菌に対するワクチン接種状況を確認する必要もある.

7. おわりに

本稿では, 補体関連腎疾患の中の aHUS について概説した.

その病態は解明されつつあるが, すべての原因遺伝子は判明していない. また, 遺伝子異常と予後の関係も人種によって異なることが示唆されており, 本邦独自のデータ蓄積が今後も必要である.

著者全員の利益相反 (COI) の開示:

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S: Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clin Exp Nephrol* 22: 979–980, 2018.
- 2) Caillaud C, Zalozyc A, Licht C, Pichault V, Frémeaux-Bacchi V, Fischbach M: CFH gene mutation in a case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol* 31: 157–161, 2016.
- 3) Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C: Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 554–562, 2013.
- 4) Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ: Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 91: 539–551, 2017.
- 5) Noris M, Mescia F, Remuzzi G: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev*

- Nephrol **8**: 622–633, 2012.
- 6) Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Update on the Complement System and What Is New. *Nephron Clin Pract* **114**: c219–c235, 2010.
 - 7) Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* **23**: 1957–1972, 2008.
 - 8) Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, de Córdoba SR, Sánchez-Corral P: Characterization of component factor H-related(CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* **114**: 4261–4271, 2009.
 - 9) Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nürnberg G, Altmüller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nürnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP: Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* **45**: 531–536, 2013.
 - 10) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M: Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin and Experimental Nephrology* **22**: 1088–1099, 2018.
 - 11) Morita Y, Ikeguchi H, Matsuo S: Complement ctivation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol* **11**: 700–707, 2000.
 - 12) Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S: Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int* **46**: 89–96, 1994.
 - 13) Thurman JM, Nester CM: All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol* **11**: 1856–1866, 2016.
 - 14) Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C: Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* **8**: 554–562, 2013.
 - 15) Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M: Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* **26**: 99–110, 2019.
 - 16) Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S: Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): Essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* **11**: 2–15, 2016.
 - 17) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. *PLoS One* **10**: e0124655, 2015.
 - 18) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB; European Paediatric Study Group for HUS: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* **24**: 687–696, 2009.
 - 19) Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V: Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* **12**: 50–59, 2017.
 - 20) Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, Saini H, Kotresh ST, Ali U, Bhatia D, Ohri A, Kumar M, Agarwal I, Gulati S, Anand K, Vijayakumar M, Sinha R, Sethi S, Salmona M, George A, Bal V, Singh G, Dinda AK, Hari P, Rath S, Dragon-Durey MA, Bagga A; Indian HUS Registry: Prompt plasma exchange and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* **85**: 1151–1160, 2014.
 - 21) Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provôt F, Rondeau E, Ruggenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM: Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* **68**: 84–93, 2016.