

# 小児科診療 UP-to-DATE

2016年8月17日放送

## atypical HUS の診断と治療

大阪医科大学 小児科

講師 芦田 明

溶血性尿毒症症候群（以下 HUS と略します）は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 主徴とし、臨床病理学的には血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）とともに微小血管障害症(TMA)という疾患概念に含まれます。

その中で非典型溶血性尿毒症症候群(atypical HUS 以後 aHUS と略します)は、前駆症状として下痢、腹痛、血便などの消化器症状を伴う志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌（STEC）感染症に続発して発症する HUS と対峙する疾患概念として捉えられていました。

近年の研究成果から、HUS の発症には多種多様の発症病因が関与していることが明らかとなり、発症病因から疾患分類がなされるようになりました。これらの研究の進歩を背景に我が国においても 2013 年、2016 年に日本腎臓学会と日本小児科学会の合同委員会が組織され「非典型溶血性尿毒症症候群診断基準」および非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の診療ガイド 2015 が発表され、aHUS は、最終的に「先天性および後天性の補体制御異常による HUS のみと定義されました。

この補体関連の HUS (aHUS) は補体活性化経路のうち第二経路

|                 |              |     |         |                 |    |    |    |    |
|-----------------|--------------|-----|---------|-----------------|----|----|----|----|
|                 |              |     | TMA     |                 |    |    |    |    |
| 2013年<br>本邦診断基準 | STEC-<br>HUS | TTP | aHUS    |                 |    |    |    |    |
|                 |              |     | 補体制御異常  | 代謝関連            | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 |
| 2015年<br>本診療ガイド | STEC-<br>HUS | TTP | aHUS    | 二次性TMA(その他のTMA) |    |    |    |    |
|                 |              |     | 補体関連HUS | 代謝関連            | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 |

の異常活性化の結果発症します。補体活性化経路の第二経路は **tic over** と呼ばれる状態で常に C3 から C3a, C3b へ分解されています。この C3b が細胞膜表面に結合し、B 因子や D 因子と反応すると C3 転換酵素が形成され、さらにもう一つの C3b が反応し C5 転換酵素が形成されます。この結果、C5 が C5a, C5b に分解され、C5b が C6 から C9 とともに膜侵襲複合体 (MAC) を形成し細胞膜を破壊します。この反応が自己の細胞表面で生じないように、H 因子や I 因子、CD46 などの活性調節因子が存在します。これらの調節因子の異常や、補体活性を調節する B 因子や C3 に変異が生じると、この第二経路が過剰に反応し、自己の細胞が障害されることになり aHUS を発症すると考えられています。

すなわち aHUS に含まれる病態としては、現在までで

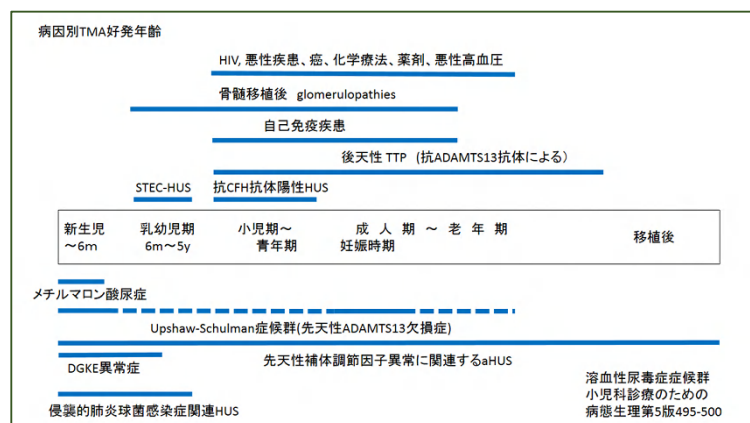
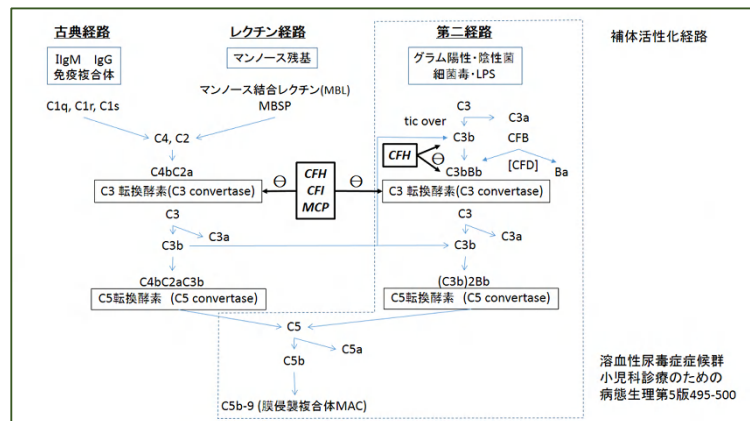
- ① 先天性の補体関連異常症として H 因子、I 因子、CD46、B 因子、C3、トロンボモジュリン、diacylglycerol kinase ε (DGKE) の遺伝子異常症例
- ② 後天性として抗 H 因子抗体陽性例
- ③ TMA を呈し STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的で上記既知遺伝子異常を認めないものの、臨床的に aHUS と考えられるものが含まれます。

そこで aHUS の診断は

- ① ヘモグロビン 10g/dL 未満の微小血管症性溶血性貧血
- ② 15 万/ $\mu$ L 未満の血小板減少
- ③ 年齢・性別による正常クレアチニン値の 1.5 倍以上の増加を伴う急性腎障害

という基準で 3 主徴を確認し、患児が TMA であることを診断します。その後、発症年齢も考慮し、その病因の鑑別診断にうつります。

TTP は ADAMTS13 という酵素の活性が著明に低下することにより発症します。先天的にこの ADAMTS13 の遺伝子異常が存在する場合と後天的に自己抗体の存在により発症する場合があります。



したがって、TTP の診断には発症時、すなわち治療介入前の血漿にて ADAMTS13 活性を測定することが必要で、その活性値が 10%を下回っているかどうかで診断します。

STEC-HUS の診断は、激しい腹痛、嘔吐、下痢、特に著明な血性下痢を前駆症状に認める場合は比較的容易ですが、aHUSにおいても腹部症状が存在し得るので、単純に腹部症状の有無で STEC-HUS と aHUS を鑑別することは困難であると考えられています。したがって、STEC-HUS の診断には、STEC 感染の証明が必要となります。

STEC 感染の証明には、便培養による病原性大腸菌の検出およびその菌の毒素産生能の証明を行います。しかし、O157 をはじめとする STEC 感染症では、感染が成立する菌数が極端に少なく、便培養での検出率は 70%前後と報告され、結果判明までに 3-5 日程度の時間が必要です。病気の緊急性から患者便より直接、志賀毒素や O157 の菌体抗原をラテックス凝集反応やイムノクロマトグラムなど迅速検査で検討する方法や患者血清中の抗 O157LPS 抗体の検出な

腸管出血性大腸菌感染症検出のための検査一覧

| 検出対象           | 測定方法   | 測定時間   | 院外検査時の所要日数 |
|----------------|--|--------|------------|
| 培養(生菌)         | 分離培養⇨同定⇨抗原型の特<br>定⇨志賀毒素の検出                       | 4-5日以上 | 4-7日       |
| 菌体抗原           | イムノクロマトグラフ法<br>ラテックス凝集法<br>磁気ビーズ法                | 5-60分  | 2-5日       |
| 志賀毒素           | ELISA法<br>酵素免疫法(EIA)法<br>イムノクロマトグラフ法<br>ラテックス凝集法 | 15分-3日 | 2-5日       |
| 志賀毒素遺伝子        | PCR法   | 4時間程度  | 7-8日       |
| STEC O157LPS抗体 | ラテックス凝集法   | 10分    | 3-7日       |

芦田 明:腸管出血性大腸菌感染症:小児臨床検査ガイド より引用

ども同時に施行し診断に努めます。また、O157 以外の STEC による感染、HUS 発症事例も報告されており、たとえ O157 が陰性であっても、O157 以外の STEC 検出の検査が可能であるよう、血清、血漿、便検体は十分量保存しておくことが重要です。

この 2 つの病因が否定され、さらに二次性 TMA に分類されるような基礎疾患が除外された段階で臨床的に aHUS との診断にいたります。

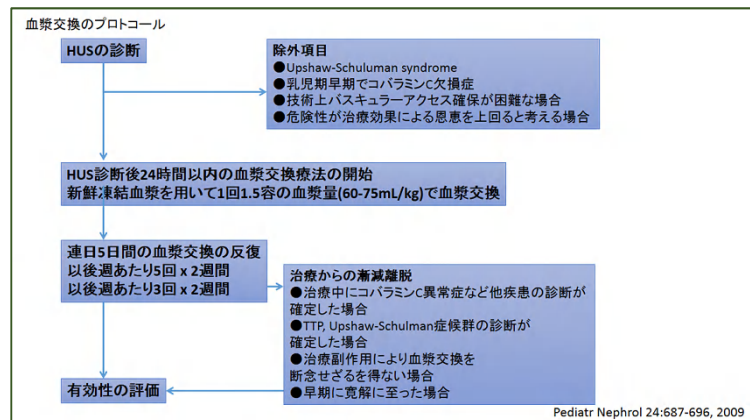
C3 の低値かつ C4 正常値は補体第二経路の活性化を示唆する所見ですが、C3 低値例は約半数程度といわれており、C3 値が正常であっても aHUS を否定できません。これらのことから aHUS の確定診断のためには既知の 7 つの原因遺伝子および抗 H 因子抗体の精査が必要と考えられています。しかし、これらの遺伝子異常が判明しない患者も約 40%程度存在するといわれており、遺伝子変異が同定されない場合でも完全に aHUS を除外することはできません。しかも、これらの検査は、一般の医療機関で通常診療の中でできるものではなく、専門の研究施設と連携し診断を進めていく必要があります。

### aHUS の治療

aHUS の治療には大きく 2 つの治療法が確立されています。一つは従来より施行されてきた血漿治療であり、2 つ目は補体調節薬であるヒト型遺伝子組換え抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブによる治療です。

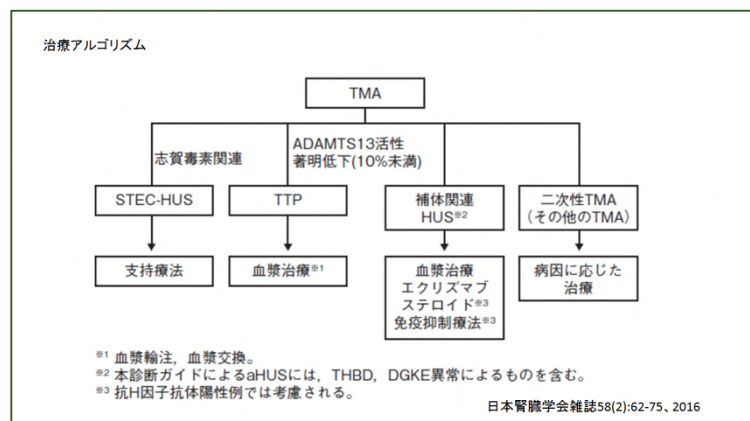
血漿治療、特に血漿交換は、異常な補体関連蛋白の除去、抗 H 因子抗体をはじめとする自己抗

体の除去、正常な補体関連蛋白の補充を目的として、2009年に欧州より出されたガイドラインを参考に、HUSの診断後ただちに血漿量の1.5容の新鮮凍結血漿を用いた血漿交換が連日5日間5回施行し、以後、患者の状態に応じて施行回数を漸減するというプロトコルが行われてきました。しかし、この欧州のガイドラインの評価では、71例中、血液学的寛解が83%の症例で得られている一方で、腎後遺症が80.3%に残っていると報告されています。また、51小児例ではカテーテル感染など、カテーテル関連の合併症が31%の症例に発生しているとも報告されています。



一方、ヒト型遺伝子組換え抗C5モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブはC5に結合することによりC5がC5aとC5bに分解するのを抑制し、C5aとmembrane attack complexの産生を抑制します。2年間の長期使用成績の報告では、血小板数、腎機能が回復し、投与期間中、エクリズマブの効果の持続が報告されています。ただ、エクリズマブ投与により終末補体経路の活性化が阻止されるので、莢膜形成細菌、特に髄膜炎菌の感染リスクが増大すると考えられ、髄膜炎菌ワクチンの接種が必要とされています。また、日本人の約3%にエクリズマブ不応性を示すC5の遺伝子変異が報告されていることにも留意が必要です。

実際の治療の流れとしては、TMAを呈し、STEC-HUSや血漿治療が禁忌と考えられている肺炎球菌感染症が否定的であれば、診断確定のための精査を開始すると同時に、嚴重な全身管理のもとに血漿交換をはじめとする血漿治療を開始します。STEC-HUS、TTP、二次性TMAが否定的で臨床的にaHUSと診断された際には、エクリズマブによる治療を検討します。小児においては二次性TMAの頻度が低く、上述したように血漿交換を行うための中心静脈カテーテル留置に伴う合併症の危険性もあることから、早期よりのエクリズマブ導入が推奨されています。ただ、抗H因子抗体陽性例についてエクリズマブに抗H因子抗体を減少させる効果は確認されておらず、血漿治療や血漿治療+免疫抑制薬・ステロイドなどが用いられ、免疫抑制薬やステロイドを併用することにより抗体価の減少から予後が改善するとの報告があります。しかし、エ



小児においては二次性TMAの頻度が低く、上述したように血漿交換を行うための中心静脈カテーテル留置に伴う合併症の危険性もあることから、早期よりのエクリズマブ導入が推奨されています。ただ、抗H因子抗体陽性例についてエクリズマブに抗H因子抗体を減少させる効果は確認されておらず、血漿治療や血漿治療+免疫抑制薬・ステロイドなどが用いられ、免疫抑制薬やステロイドを併用することにより抗体価の減少から予後が改善するとの報告があります。しかし、エ

クリズマブに臓器障害など症状の改善効果はあるとの報告もあり、今後、抗 H 因子抗体陽性例に対するエクリズマブ、血漿交換、ステロイドをはじめとする免疫抑制薬を用いた治療ストラテジーの確立が求められます。

aHUS の診断・治療について概説しました。aHUS の定義、概念が変化し、それに対応するように診断法が確立されつつあります。また、治療法の選択も新規薬剤の登場で幅が広がり、予後も大きく改善しています。今後 aHUS の診断・治療のストラテジーが確立し、本疾患の予後が改善することを期待します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>