

## 109 非典型溶血性尿毒症症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

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徴候とする、小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy:TMA)の中でも、病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP)、薬剤・移植などによる二次性TMAを除外したものとして、非典型(atypical,a)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人あたり成人で2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による2013年のaHUSの診断基準では、aHUSを「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUS及びADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」とし、その中の一部に先天性と後天性の「補体制御異常によるaHUS」が含まれている。日本腎臓学会／日本小児科学会による「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」における診断基準の改訂版では、先天性と後天性の補体制御異常によるaHUSのみが新たにaHUS(補体関連HUS)と定義された。TMAのうち、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを鑑別しえた患者で臨床的にaHUSと診断される。臨床的aHUS患者において、さらにaHUSの特異的な検査を行い、既知補体関連の病的遺伝子変異例、抗H因子抗体陽性例がaHUS確定診断例である。医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、2015年の基準による臨床的aHUS診断例、又はaHUS確定診断例のみに対してであり、注意を要する。

#### 2. 原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約60%で見つかっている。これまでに先天性の例とし*CFH*、*CFI*、*CD46(MCP)*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase* ( *DGKE* ) の病的遺伝子変異、後天性の例として抗H因子抗体陽性例がaHUSを起こすと報告されている。ただし、原因の特定できないaHUSもある。

#### 3. 症状

aHUSで見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑(紫斑)などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状を呈することもあり、注意を要する。

#### 4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法と、ヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤がある。血漿療法は1970年代後半から導入され、aHUS患者の死亡率は50%から25%にまで低

下した。aHUS(補体関連 HUS)に対しては、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体を用いるに当たっては付属の鑑別疾患を参考に、正しく診断することが重要である。

## 5. 予後

aHUS では、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が 25%と高い理由は腎不全によるものである。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

200 人未満(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常などが示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体製剤があるが、根本的治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(約半数が、長期的に透析が必要な高度の腎不全に至る。)

#### 5. 診断基準

あり(日本腎臓学会及び小児科学会関与の診断基準あり。)

#### 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究班

研究代表者 東京大学 腎臓・内分泌内科 教授 南学正臣

## <診断基準>

下記の aHUS 確定診断による Definite、又は臨床的診断による Definite を対象とする。

### 診断のカテゴリー

aHUS 確定診断による Definite:

- (1) 先天性の補体関連遺伝子異常として、2016 年現在で判明している *CFH*、*CFI*、*CD46*(*MCP*)、*C3*、*CFB*、*THBD*、*diacylglycerol kinase & DGKE*) の 7 遺伝子の病的変異例
- (2) 後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例

臨床的診断による Definite:

下記の三徴候を認める TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA)を除いたものが臨床的 aHUS である。

- (1) 微小血管症性溶血性貧血:ヘモグロビン(Hb) 10g/dL 未満

血中ヘモグロビン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、末梢血塗抹標本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。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

- (2) 血小板減少:血小板(platelets:PLT) 15 万/ $\mu$ L 未満

- (3) 急性腎障害(acute kidney injury:AKI):

小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上  
(血清クレアチニンは、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。

## <鑑別疾患>

### 1. TMA の診断と TMA 類似疾患の鑑別

- ・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別:LDH の上昇、血液像で破碎赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。
- ・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別
- ・播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation:DIC)の鑑別:PT、APTT、FDP、Dダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DIC の診断基準などを用いて鑑別する。通常、DIC は敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。
- ・悪性貧血の鑑別:悪性貧血はまれに TMA の様な所見を呈することが報告されており、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。
- ・ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia:HIT)の鑑別

### 2. STEC-HUS の鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗 lipopolysaccharide(LPS)-IgM 抗体などが、STEC 感染を証明するのに有用である。STEC-HUS では血便を約8割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴い、超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚

し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUS が TMA 全体の約 90%を占めることから、生後6か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。

### 3. TTP の鑑別

ADAMTS13 活性が 10%未満で ADAMTS13 に対する中和抗体(インヒビター)が陽性であれば、後天性 TTP と診断する。ADAMTS13 活性が 10%未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性 TTP を疑う。先天性 TTP の確定診断には、ADAMTS13 遺伝子解析が必要となる。TTP 以外の aHUS、HUS、二次性 TMA などでも ADAMTS13 活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は 20%以上である。

### 4. 二次性 TMA の鑑別

・コバラミン代謝異常症(特に生後6か月未満で考慮):生後1年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する。

・自己免疫疾患・膠原病:全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎:これらの疾患は TMA を呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。

抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 DNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、C3、C4、CH50、IgG、IgA、IgM、抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) など。

・加速型一悪性高血圧:ただし、aHUS でも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。

・悪性腫瘍:進行性の悪性腫瘍により TMA を来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、9割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある。

・感染症:肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症が TMA を呈することがあり、小児に認められる。侵襲性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。国立感染症研究所の報告では5歳未満では本邦で年間 300 例程度の報告がある。TMA 発症は乳幼児が主であり、0.6%程度がTMAを発症するとされる。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出する Thomsen-Friedenreich (T) 抗原に対する抗 T-IgM 抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接 Coombs 試験が約 90%の症例で陽性を示す。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。

その他、HIV、インフルエンザ A ウイルス H1N1 亜系、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などが TMA を起こすことが報告されている。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機として aHUS が発症する例もあるので注意が必要である。

・妊娠関連の HELLP 症候群、子癇:HELLP 症候群(妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少)、子癇(妊娠中の高血圧症とけいれん)は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTP や aHUS でも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特に aHUS 患者では分娩後の発症も多いと報告される

がHELLP症候群における割合は不明であり、今後の検討課題である。

- ・薬剤性TMA:抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMAを発症することがある。
- ・急性膵炎:急性膵炎の経過中にTMAを呈することがある。
- ・造血幹細胞・臓器移植後TMA:造血幹細胞移植後のTMAが特によく知られている。ADAMTS13活性は10%未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。腎移植後に発症するTMAは、原疾患がaHUSで腎不全に陥った症例のaHUSの再発、腎移植後に新規で発症したaHUS、臓器移植に伴う移植後TMAが疑われる。aHUS患者に腎移植を行った場合、TMAの再発と移植腎の廃絶率が高いことから、aHUSが疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後のTMAの発症も報告されている。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性TMAでも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗H因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性TMAの原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性TMAの中で遺伝子変異のある患者の割合に関しては、今後の検討課題である。

## <重症度分類>

中等症以上を対象とする。

### aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血(Hb 10.0 g/dL未満)
2. 血小板減少(Plt 15万/ $\mu$ L未満)
3. 急性腎障害(成人は AKI 病期2以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の2倍値以上)
4. 慢性腎臓病(小児又は大人の CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合)
5. 精神神経症状
6. 心臓障害(虚血性心疾患、心不全等)
7. 呼吸障害
8. 虚血性腸炎
9. 高血圧緊急症(多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、その他に高血圧に起因する標的臓器症状を有する。)
10. 血漿治療抵抗性
11. 再発例
12. 血漿治療又は抗補体抗体治療依存性

軽 症 下記以外

中等症 1と2を満たす

重 症 1あるいは2を満たし、3～12のいずれかを満たす

AKI 病期(KDIGO 2013)

文献 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury **Kidney International Supplements** (2012) 2,1-138

	血清クレアチニン	尿量
病期1	基礎値の 1.5～1.9 倍	6から 12 時間で<0.5mL/kg/時
病期2	基礎値の 2.0～2.9 倍	12 時間以上で<0.5mL/kg/時
病期3	基礎値の3倍若しくは血清クレアチニン $\geq$ 4.0mg/dL の増加、 腎代替療法の開始、 又は、 18歳未満の患者では eGFR<35mL/min/1.73m <sup>2</sup> の低下	24時間以上で<0.3mL/kg/時 又は 12 時間以上の無尿

基礎値の実測値がない場合は、予測される基礎値で判定。

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン基準

年齢	50%タイル値 (中央値)
3～5か月	0.2
6～8か月	0.22
9～11か月	0.22
1歳	0.23
2歳	0.24
3歳	0.27
4歳	0.3
5歳	0.34
6歳	0.34
7歳	0.37
8歳	0.4
9歳	0.41
10歳	0.41
11歳	0.45
12歳 男	0.53
12歳 女	0.52
13歳 男	0.59
13歳 女	0.53
14歳 男	0.65
14歳 女	0.58
15歳 男	0.68
15歳 女	0.59
16歳 男	0.73
16歳 女	0.59

日本人小児の年齢・性別ごとの血清クレアチニン  
基準値

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。