

XII 各種病態にみられる腎障害

造血器疾患

溶血性尿毒症症候群(HUS)

Hemolytic uremic syndrome(HUS)

Key words : 溶血性尿毒症症候群(HUS), 腸管出血性大腸菌,
侵襲性肺炎球菌感染症, 補体調節因子

波多江 健

1. 概念と分類

溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)は, 溶血性貧血, 血小板減少と腎機能障害を特徴とし, 様々な合併症を伴う小児期急性腎不全の原因として最も多い疾患である。病理学的には, 血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)を示す。障害された血管は, 壁の肥厚と内皮細胞の浮腫や基底膜からの剥離が起こり, 内皮下腔に無構造沈着物を認める¹⁾。管腔内には血栓が形成され, 部分的あるいは完全閉塞をきたす¹⁾。

志賀毒素(Shiga toxin: Stx)産生菌感染に続発する典型的HUS(下痢関連HUS: D+HUS)とそれ以外の非典型的HUS(atypical HUS: aHUS)(下痢非関連HUS: D-HUS)の2つに大きく分類されるが, 病因別の分類も行われる²⁾(表1)。

2. 病因と病態

HUSは5歳以下に多くみられ, 腸管出血性大腸菌(EHEC)O157, O111, O26などStx産生菌によるD+HUSが全体の90%以上を占める³⁾。日本での調査では2001-02年の2年間に132例が発症し, そのうち127例がD+HUS, 5例がaHUSであった⁴⁾。

a. 感染誘発性HUS

D+HUSでは, Stxがその受容体であるGb3. 発現細胞に結合して障害を起こす⁵⁾。腎や脳の血管内皮はGb3を多く発現しており, 強く障害される⁵⁾。発症にはStxに加えて, SubAB, LPS, 補体, ADAMTS13の関連も報告されている⁵⁾。

EHEC腸炎は, わずかな菌量で発症するため, 集団感染, 二次感染が起こりやすい。EHEC曝露後約1割に約3日で腸炎が, 更に約3日で強い血便が出現し, 続いて約4日後に約1割にHUSが出現する⁵⁾。

肺炎球菌感染症に続発するHUSでは, 肺炎球菌の出すノイラミニダーゼにより細胞膜にあるNアセチル-ノイラミン酸が分離され, 免疫系から隔離されていたThomsen-Freidreich抗原(T抗原)が血液に曝露され, 抗原抗体反応を起こす⁶⁾。直接クームテストが90%で陽性となる点が特徴である。肺炎球菌感染症に続発するものはHUSの5%を占め, 膿胸を伴う肺炎や髄膜炎など侵襲性肺炎球菌感染症発症後3-13日(7-9日が多い)に0.4-0.6%の頻度で発症する⁶⁾。

b. その他のHUS

この群はまれな疾患で(2/100万人), やはり小児に多い(小児の7/100万人)⁷⁾。中心は補体調節因子の異常によるHUSで50-60%に補体系遺伝子の異常が見つかる³⁾(表2)。

補体副経路はC3を中心とした連続的な活性化サイクルをもち, ここで形成されるC3転換酵素(C3bBb)がC5活性化からつながるカスケードの起点となるため, 多くの因子により制御されている^{8,9)}。調節因子の先天的あるいは後天的な機能低下や, factor BやC3の先天的な活性上昇といったC3転換酵素の調節障害がHUSの原因となる³⁾。血清C3低下, 治療反応性や予後は, 原因の遺伝子異常に依存する³⁾。遺伝子変異による患者の2/3は小児期に発症する。発症

表1 溶血性尿毒症症候群(HUS)および関連疾患の分類(文献²⁾より改変)

1. 感染誘発性 HUS[†]
 - (a) 志賀毒素産生菌(腸管出血性大腸菌, 赤痢菌(*S. dysenteriae* type 1), *Citrobacter*)
 - (b) ノイラミニダーゼ産生病原体(肺炎球菌)
2. 補体調節障害
 - (a) 遺伝的補体調節因子の機能障害(*CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFHR1*, *THBD*)
 - (b) 遺伝的補体活性化因子の機能亢進(*C3*, *CFB*)
 - (c) 後天的な補体調節因子の障害: 抗 factor H 自己抗体(DEAP-HUS*)
3. ADAMTS13の機能障害[‡]
 - (a) ADAMTS13の遺伝的異常(Upshaw Schulman 症候群)
 - (b) ADAMTS13の後天的阻害: インヒビター陽性
4. コバラミンC代謝異常(*MMACHC*)
5. キニーネ誘発性 HUS(血小板糖タンパクに対する抗体)
6. それ以外[†]

HIV, 妊娠, 避妊薬, カルシニューリン阻害薬, 悪性腫瘍, 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体症候群

* DEAP-HUS: deficiency of CFHR(complement factor H-related) plasma proteins and autoantibody positive form of hemolytic uremic syndrome.

[†]この中からも補体調節因子異常, ADAMTS13異常が見つかる。

[‡]ADAMTS13異常はTTPの範疇に入ることが多い⁷⁾。

にはしばしば感染症や妊娠が誘因となる³⁾。妊娠に関連して起こるHUS(P-aHUS)は成人女性のaHUSの約2割を占め, 補体遺伝子異常が約3/4に認められた¹⁰⁾。遺伝子異常とその特徴については[<http://www.fh-hus.org>]に詳しい解説がある。

コバラミンC(*cbiC*)代謝異常の児はホモシスチン, メチルマロン酸(血清および尿)の上昇があり, *MMACHC* 遺伝子の異常をもつ¹¹⁾。

3. 診断, 治療と予後

HUSの診断には, ヘモグロビン, 血小板, クレアチニン(Cr), LDH, 電解質, 血液ガス, C3, C4, クームステストそしてハプトグロビンなどの測定を行う。診断基準として小児腎臓病学会は, 'HUSは, 主にStxによって惹起されるTMAで, 臨床的には以下の3主徴をもって診断する。①溶血性貧血(破碎状赤血球を伴う貧血でHb 10g/dL以下), ②血小板減少(血小板数10万/ μ L以下), ③急性腎機能障害(血清Cr濃度が, 年齢別基準値の97.5%値以上で, 各個人の健常時の値の1.5倍以上)。随伴する症状には①中枢神経症状: 意識障害, 痙攣, 頭痛など。HUS発症直後に急性脳症を合併すること

がある。②その他: 肝機能障害, 肝内胆管・胆嚢結石, 膵炎, DICを合併することがある'とする。Crの正常値が年齢により異なる点と, 破碎赤血球による偽血小板に注意する。クームステストは肺炎球菌によるHUSを除いて陰性である。

a. 感染誘発性 HUS

1) D+HUS

EHECの証明のため便培養, ベロ毒素[Vero toxin: VT(Stx)]の検出を行う。VT陽性例は, 感染症法に基づく届け出が必要となる。

D+HUS管理の要は, 重篤化の予測・防止と合併症の管理にある。重症例では, HUSの発症とともに多彩な合併症(腸管穿孔, 腸重積, 胸水, 肺水腫, 脳炎・脳症, 心筋炎, 膵炎, DICなど)が出現する。約半数は透析を必要とする。一部は脳症など重篤な合併症をきたすが, 多くは回復し, 死亡率は1-2%である。

日本小児腎臓病学会は, D+HUSの重篤化因子として次の3項目を挙げている。①腸管出血性大腸菌感染症時: 白血球数増加, ②HUS発症時: 白血球数増加($\geq 20,000/\mu$ L), 低Na血症(< 130 mEq/L), 低タンパク血症(< 5.0 g/dL), ALT(GPT)上昇(≥ 100 IU/L), ③HUS発症時か

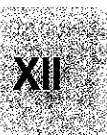


表2 aHUS患者の補体関連因子異常(文献^{3,9}より改変)*

遺伝子	タンパク	主な機能	aHUSでの頻度
CFH	factor H	CFIの補因子, FBとC3bの結合を阻止, C3bBbの分解	20-30%
CFI	factor I	CFH, MCP, CR1, TMを補因子としてC3b, C4bを不活化, C3, C5転換酵素分解	4-10%
CFHR1/3	factor HR1/R3	CFHR1: C5転換酵素活性阻害およびMAC形成の抑制	6%
MCP	membrane cofactor protein	膜結合因子で, CFIによるC3bとC4b不活化の補因子	10-15%
CFB	factor B	C3およびC5転換酵素の一部, セリンプロテアーゼ	1-2%
C3	complement C3	補体カスケードの中心となる酵素前駆体, C3およびC5転換酵素を形成	5-10%
THBD	thrombomodulin	TAF1, CFH, C4BP, C3bなどと結合, CFIの補因子, C3a, C5a不活化, protein C活性化	5%

* ESRD: 末期腎不全, †寛解は完全および不完全寛解を含む(例: 血液学的寛解と腎障害残存), ‡長期予後

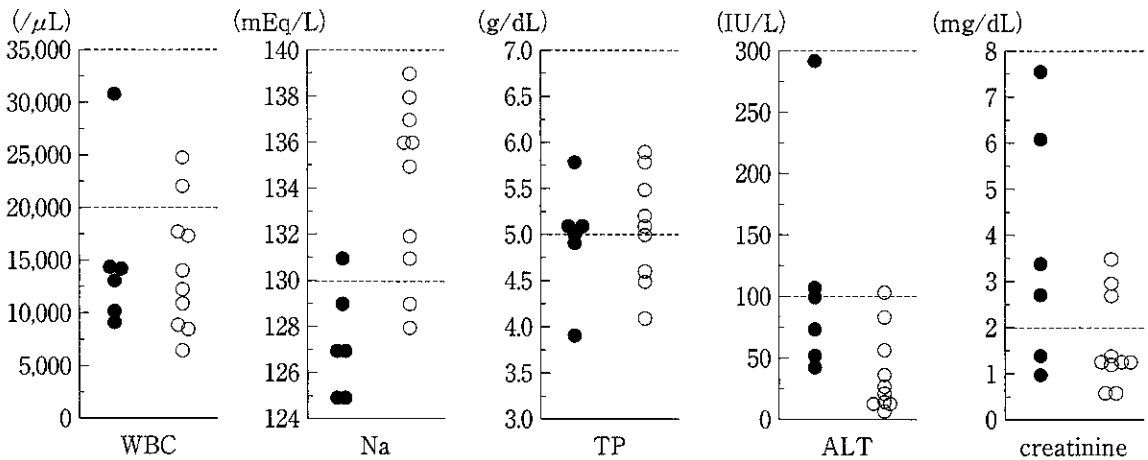


図1 D+HUS発症早期の検査値と重篤化(文献¹²⁾より引用)

HUSの診断項目のうちクレアチニンともう1項目を満たした時点での日本小児腎臓病学会による重篤化因子として挙げられた検査項目について検討した。●:透析例, ○:非透析例, -----: ガイドラインに挙げられたHUS重篤化の指標値。Na<130mEq/Lを示したものは多くが透析を必要としたが, Na≥130mEq/Lのものはほとんど透析にならなかった。他の因子は発症早期には差があまりみられず重篤化の予測指標となりにくい。

ら, Crが2.0mg/dL以上の症例は, 早期に血液浄化療法(血液透析あるいは腹膜透析)が必要になる可能性が高い。更に, 幻覚, 痙攣や意識障害を認めた場合(中枢神経合併症)には, 数時間のうちに急速に全身状態が悪化することがあるため集中治療を行える施設での対応が望ましい[<http://www.jspn.jp/gakujyutsu.html>].

重篤化因子を1つでも満たす場合には透析を含む集中管理を準備する。特に低Na血症は早期に出現する危険因子である^{4,12)}(図1)。乳幼児

が多いため, 腹膜透析や持続血液(濾過)透析を行うことが多い。特異的治療は確立されておらず, 凍結血漿, 血漿交換などの有用性は認められていない。重症例への抗C5抗体(eculizumab)使用の報告もある¹³⁾。集団発生時には, 発生の規模から入院・透析患者数予測を行い, 必要な医療資源を確保する¹⁴⁾。

2) 肺炎球菌感染後HUS

クームス陽性のため, 活動性の出血がないかぎり新鮮凍結血漿の輸注は避け, 輸血時は洗浄

短期の血漿療法への反応 ¹⁾	長期予後 ²⁾	腎移植後の予後
寛解率: 60% (用量とタイミングに依存)	死亡または ESRD 率: 70-80%	再発率: 80-90%
寛解率: 30-40%	死亡または ESRD 率: 60-70%	再発率: 70-80%
寛解率: 70-80% (血漿交換と免疫抑制療法)	死亡または ESRD 率: 30-40%	再発率: 20%
治療適応なし	死亡または ESRD 率: <20%	再発率: 15-20%
寛解率: 30%	死亡または ESRD 率: 70%	1例の再発の報告あり
寛解率: 40-50%	死亡または ESRD 率: 60%	再発率: 40-50%
寛解率: 60%	死亡または ESRD 率: 60%	1例の再発の報告あり

は発症から5-10年と定義。

赤血球や洗浄した血小板を使用する。血液濾過透析では、回路充填時に非洗浄赤血球で充填しないよう注意する。D+HUSよりも若年にみられ、死亡率、腎障害残存率も高い⁶⁾。

b. その他のHUS

予後不良で、再発が多く、50%以上が末期腎不全となり、25%が死亡する³⁾。aHUSの診断には補体関連分子の濃度・発現や遺伝子異常を詳細に評価する必要がある¹¹⁾。一方で、速やかな治療開始が予後を左右するため、European Pediatric Study Group for HUSのガイドラインでは、'D+HUSおよび肺炎球菌感染後のHUS'以外のaHUS、または'下痢を伴っていても、6カ月未満の発症、潜在性の発症、再発例(前回は疑いも含む)、以前の理由不明の貧血、移植後発症、家族内の時間差のある発症'のいずれかであるときには、診断から24時間以内の血漿療法を勧めている¹¹⁾。例外はADAMTS13異常や

cbIC代謝異常、血管確保困難例や主治医が適切でないと判断している¹¹⁾。しかし、血漿治療に反応しない例や血漿交換のリスクもある。感染性のHUSについては血漿交換の有効性はないことに加え、肺炎球菌感染によるHUSでは禁忌である点にも注意がいる。最近、抗C5抗体のeculizumabが登場し、使用の指針が提示された²⁾。また、CFH製剤も開発されている³⁾。DEAP-HUSには血漿療法とともにステロイドが有効で、移植にはrituximabの併用の報告もある¹⁵⁾。MCPは膜発現タンパクのため血漿療法には効果はないが、移植後の再発は少ない。CFH、CFI異常は移植後再発が多く、移植腎喪失率が極めて高いが、血漿療法を併用した移植や、肝移植併用などに加え、eculizumab併用による移植成功例の報告がみられる⁷⁾。eculizumab使用時には、使用前に髄膜炎菌ワクチンを接種する。

■ 文 献

- 1) Karpman D, et al: Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 36: 575-585, 2010.
- 2) Waters AM, Licht C: aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 26: 41-57, 2011.
- 3) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361: 1676-1687, 2009.
- 4) Kamioka I, et al: Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int* 50: 441-446, 2008.
- 5) Obrig TG: Escherichia coli Shiga toxin mechanisms of action in renal disease. *Toxins* 2: 2769-2794, 2010.

- 6) Coplovitch L, Kaplan BS: Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* **23**: 1951-1956, 2008.
- 7) Taylor CM, et al: Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* **148**: 37-47, 2009.
- 8) Delvaeye M, et al: Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 345-357, 2009.
- 9) Roumenina LT, et al: Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Method* **365**: 8-26, 2011.
- 10) Fakhouri F, et al: Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* **21**: 859-867, 2010.
- 11) Ariceta G, et al: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* **24**: 687-696, 2009.
- 12) 波多江 健: 溶血性尿毒症症候群および周辺疾患の管理～症例から学んだこと～. *日小児腎不全会誌* **29**: 9-16, 2009.
- 13) Lapeyraque AL, et al: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* **364**: 2561-2563, 2011.
- 14) 波多江 健: 溶血性尿毒症症候群. *小児科診療* **73**(増刊): 670-672, 2010.
- 15) Kwon T, et al: Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 2088-2090, 2008.