

aHUS 診療ガイド 2023

委員長	香美祥二	徳島大学病院	(小児科)	病院長
副委員長	丸山彰一	名古屋大学大学院医学系研究科	腎臓内科	教授
日本腎臓学会	岡田浩一	埼玉医科大	腎臓内科	教授
	南学正臣	東京大学	腎臓・糖尿病内科	教授
	要伸也	杏林大学	腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
	池田洋一郎	東京大学	腎臓・糖尿病内科	助教
	加藤規利	名古屋大学医学部附属病院	腎臓内科	講師
	立俵良崇	名古屋大学医学部附属病院	腎臓内科	病院助教
日本小児科学会	芦田 明	大阪医科薬科大学	小児科	教授
	松村英樹	大阪医科薬科大学		
	服部元史	東京女子医科大学	医学部腎臓小児科	教授
	伊藤秀一	横浜市立大	発生成育小児医療学	教授
	澤井俊宏	滋賀医科大学医学部附属病院	小児科	講師
	山本かずな	滋賀医科大学医学部附属病院		
	日高義彦	和歌山県立医科大	分子遺伝学講座	講師

aHUS 診療ガイド 2023

日本血液学会・外

部委員

松本雅則

奈良県立医大

輸血部

教授

宮川義隆

埼玉医科大

血液内科（変更）

教授

日本補体学会

井上徳光

和歌山県立医科大

分子遺伝学講座

教授

ガイド目次

はじめに （発刊にむけて）

序章

本ガイドライン改訂の背景と目的

疾患トピックの基本的特徴

スコープ

重要臨床課題

作成手順（CQを絞った事、Mindsマニュアルに沿っている事、論文検索法）

エビデンスレベルの評価、推奨グレードのつけ方

資金、利益相反

I章 疾患概念・定義

1. 疾患定義とその変遷（TMA/ aHUS）

2. 病態生理

II章 aHUS診断

1. 症状

2. 診断の手順（総論、アルゴリズム、臨床診断、確定診断、基準と）

3. 難病診断基準、重症度分類

4. 鑑別診断 4a. TMAの診断とTMA類似疾患の鑑別

4b. STEC-HUS

4c. TTP

4d. 妊娠（メインはVI章）

4e. 腎移植（メインはVI章）

4f. 二次性TMA

5. 海外におけるExpert Opinion

6. 各種検査 6a. 遺伝学的検査

6b. 抗H因子抗体

6c. 補助的診断法（溶血試験、C3, C4, CFH, C5a, C5b-9, 白血球CD46）

III章 疫学

有病率、予後

IV章 疾患各論（原因別解説、遺伝子、その他）

V章 治療

1. 治療総論（フローチャート）

2. 治療各論

2a. 抗C5抗体薬

CQ; aHUSに対し抗C5抗体薬は推奨されるか

2b. 抗C5抗体薬の中止

2c. 血漿療法

2d. 赤血球及び血小板補充治療

VI章 aHUS診療に関する注意点

1. 小児のaHUS診療に関する注意点

2. 抗C5抗体薬治療に関する注意点

髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌

3. 腎移植時の注意点

4. 妊娠

付録

二次性TMAを引き起こす薬剤

I 章 疾患概念・定義

1. 疾患概念・定義とその変遷

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、①微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia: MAHA) (破碎赤血球を伴う貧血、ハプトグロビン低下、LDH 上昇、間接ビリルビン上昇などを伴う)、②血小板減少、③微小循環障害による臓器障害を 3 主徴とする疾患概念である¹⁾。TMA の病態を示す代表的な疾患として、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) が挙げられる。

TTPは、血小板凝集を抑制するADAMTS13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)酵素活性が10%未満に著減する疾患である。

HUSは、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 徴とする症候群である。志賀毒素を産生する病原性大腸菌 (Shiga toxin-producing Escherichia coli: STEC) によるHUSは STEC-HUSと呼ばれる。下痢を伴う STEC-HUS、つまり Diarrhea (+)HUS に対して、先行的な腸炎症状を伴わない Diarrhea (-) HUS の存在が以前から知られていた。この D (-) HUS は家族内発症することがあり、D (+)HUS に比較して再発率が高く、腎予後は不良であり、後に補体関連の遺伝子異常を伴うことが報告された²⁾。また、TMA の場合には STEC 感染がなくとも消化器症状を伴うことがあるために、下痢の有無だけでこの病態を表すことが避けられ、それまで D (-) HUS と呼ばれていたものが atypical HUS (aHUS) と呼称されるようになった。

本邦では 2008 年に CFH の病的バリエーションを伴う aHUS 患者が発表されて以降、徐々に報告が増えていった³⁾。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」が発表された⁴⁾。この中で aHUS は、「STEC-HUS と TTP 以外の TMA で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少と腎障害を 3 主徴とする疾患」と定義された。そのため、補体が病態に介在する「狭義の aHUS」以外に、現在では二次性 TMA に分類されている代謝性、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、臓器移植関連の TMA も aHUS に含まれていた。この定義により、補体が介在しない「広義の aHUS」に対しても、抗補体薬が使用される懸念が生じたため、aHUS の再定義が必要となった。

日本小児科学会と日本腎臓学会は、2015 年に「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド」を作製し、aHUS を「補体関連 HUS」と再定義し、二次性 TMA から明確に区別した。さらに今回の診療ガイド改訂の過程において、aHUS に関する用語を再検討した結果、

「補体関連 HUS」を「補体介在性 TMA (complement-mediated TMA)」に変更することとした。これは二次性 TMA の中でも、二次的に補体系の活性化を伴う疾患があることから、TMA の発症に補体系の異常が直接的に関与することを明確にするためである。ちなみに、THBD、DGKE 変異は厳密には凝固関連 TMA とされるが、補体活性化に関わる可能性も示唆されているため、補体介在性 TMA(aHUS)の中に含めている。

国際的には、未だ TMA の分類および aHUS の定義は定まっておらず、KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) からは、「狭義の aHUS」を「primary aHUS」と称し、「二次性 TMA」に該当する疾患群を「secondary aHUS」と称した定義が提唱されている(図)⁵⁾。その一方で、aHUS という用語を使用せず、TMA を原因別に分類して列記した論説も存在し、鑑別疾患の概念理解に有用と考えられる(表)⁶⁾。

aHUS の病因・病態を表す用語としては、「補体介在性 TMA」という用語が最も明確であると考えられるが、aHUS という病名が依然として国際的に広く使用されている現状を踏まえ、本診療ガイドでは補体介在性 TMA を aHUS とし、TTP と STEC-HUS を除いた他の病態による TMA を二次性 TMA と称する。二次性 TMA は、妊娠、高血圧、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、移植、感染症、薬剤、コバラミン代謝異常など TMA 発症の原因となる疾患を有するものとなる。現時点で原因不明の TMA は、前ガイドでは分類不能となるため、本ガイドでは「その他の TMA」として二次性 TMA に含めることとした(図)。「その他の TMA」には、併存疾患がなく、当初は臨床的に aHUS と診断されたが、その後の経過で補体の病態への関与が考えにくい症例(例えば血漿療法および抗 C5 抗体薬投与を行ったが有効ではなかった等)が含まれる。

本診療ガイドにおいては aHUS を、以下のように定義する。

- (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 遺伝子における病的バリエーション保有例
- (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

※ *THBD*、*DGKE* における病的バリエーション保有例は厳密には凝固関連 TMA とされるが、補体活性化に関わる可能性が示唆されているため、aHUS の中に含めている。

<図 1-1>aHUS 定義の変遷

<表 1-1>TMA の分類

【参考文献・資料】

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター；微小血管障害性溶血性貧血
(https://www.shouman.jp/disease/details/09_10_020/)
- 2) Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005;16(4):1035–50.
- 3) 天野芳郎ほか：補体制御因子 factor H の遺伝子変異を持つ非典型的溶血性尿毒症症候群の例. 日本小児科学会雑誌 2011 (115) : 107-112.
- 4) 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準 日本小児科学会,日本腎臓学会
- 5) Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(3):539–51.
- 6) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014;371(7):654–66.

I 章 疾患概念・定義

2. 病態生理

補体は、古典経路、レクチン経路、第二経路の3つの経路によって活性化される。古典経路、レクチン経路には、活性化に関わる認識分子（古典経路では抗体を認識する C1q、レクチン経路では異常な糖鎖を認識する MBL(Mannose binding lectin)、Ficolin、Collecins）が存在するのに対して、第二経路には、特別な認識分子は存在しないことが知られている。

aHUS（補体介在性 TMA）は、第二経路の異常活性化により発症する。第二経路において、C3 は H_2O 分子と反応して、液相で常に $C3(H_2O)$ が産生され、B 因子（FB; Factor D）が結合し、D 因子（FD; Factor D）によって B 因子は Ba と Bb に分解されて、C3 転換酵素 $C3(H_2O)Bb$ が形成される。この C3 転換酵素は、C3 を C3a と C3b に分解し、生じた C3b が微生物などの細胞膜表面に結合し、B 因子、D 因子、Properdin と反応して新たな C3 転換酵素（C3bBb や C3bBbP）を形成する。細胞膜表面に結合した C3 転換酵素は、近傍の C3 を C3a と C3b に分解し、生じた C3b と結合して C5 転換酵素 C3bBbC3b となる。C5 転換酵素は C5 を C5a と C5b に分解し、生じた C5b が C6、C7 と結合することによって細胞膜表面に結合し、さらに C8 と複数の C9 と順次反応することで膜侵襲複合体（membrane attack complex、MAC）となり、病原体の溶菌・細胞膜融解を引き起こす（図 1）。

C3 の分解反応により生じた C3b は、病原体だけでなく自己の細胞膜にも結合しうる。C3b の自己細胞への結合は、新たな C3 転換酵素 C3bBb を形成するため、液相と自己細胞膜上で働く H 因子（FH; Factor H）は C3bBb から Bb を解離し、さらに、H 因子や細胞膜タンパク質である CD46（MCP; Membrane cofactor protein）などを補因子として、I 因子による C3b の速やかな分解・不活化が促され、補体による細胞傷害から自己細胞を保護している（図 2）。

aHUS における補体遺伝子の異常は、補体制御因子の機能喪失バリエントと、活性化因子の機能獲得バリエントに分けられる。制御因子の機能喪失バリエントとして、*CFH*、*CFI*、*CD46*、*VTN*、*THBD* のバリエントが報告されている。また、抗 H 因子抗体の出現による H 因子の機能低下も知られており、補体制御機構の異常により補体系が過剰に内皮細胞膜表面で活性化されることで aHUS が発症すると考えられている。H 因子は、60 アミノ酸からなる short consensus repeat(SCR)を 20 個もち、C 末端の 19 番目と 20 番目の

SCR が内皮細胞膜上のグリコサミノグリカンなどに結合することによって、自己細胞膜上での補体の活性化を制御する(図)。H 因子は、C4b には結合せず、C3b や C3b を含む C3 転換酵素 C3bBb に特異的に結合するため第二経路を制御する。活性化因子の機能獲得バリエーションとしては、*CFB*、*C3* のバリエーションが挙げられる。異常な *CFB* は、C3b との結合能が上昇するため、安定な C3 転換酵素が形成される。異常な *C3* は、C3b と H 因子の結合が減弱するため、C3b の不活性化が減少する。いずれも第二経路の過剰な活性化を引き起こし、血管内皮細胞や血小板表面の活性化をもたらす、aHUS を発症すると考えられる。

血管内皮細胞膜上に発現する抗凝固因子 Thrombomodulin(THBD)は、CFH とともに C3b と結合し、I 因子による C3b の分解・不活化を促したり、Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI)をリクルートし、C3a や C5a の不活化を促進することが報告されているが、aHUS の発症に補体系と凝固系がそれぞれの程度関与するのかは明らかとなっていない。Vitronectin(VTN)は、C5b-7 に結合し、細胞膜での MAC 形成を抑制するが、aHUS 発症と直接関連があるかどうかは定かではない。

CFH 遺伝子の下流領域には、H 因子と構造のよく似た複数の SCR ドメインをもつ 5 つの *Complement Factor H Related (CFHR)* 1~5 遺伝子が存在する。これらの遺伝子によってコードされるタンパク質の主な機能は、C3 とその分解産物に結合することによって補体の活性化を調節していると考えられているが詳細は不明である。しかし、*CFHR* 遺伝子の欠失・増幅・組換えなどによるさまざまな融合遺伝子の形成は aHUS の原因であると考えられている。*CFH* と *CFHR1* や *CFHR3* との融合遺伝子がコードするタンパク質は、CFH のグリコサミノグリカンへの結合能を欠損するため、aHUS の原因として報告されている。また、海外では、抗 H 因子抗体の出現に、*CFHR3-CFHR1* のホモ欠失が関連していることが報告されている。

主に凝固系と関連のある Diacylglycerol kinase epsilon (DGKE)の欠損は、幼少期に TMA やネフローゼ症候群を発症することが知られているが、補体との関連性は不明である。また、TMA 患者で、*Plasminogen (PLG)*や *Inverted formin-2 (INF2)*の遺伝子異常が報告されているが、TMA 発症との関連性ははっきりしない。本診療ガイドでは、DGKE 欠損による疾患を aHUS に含めて解説している。

<図 1-1>

補体カスケード

<図 1-2>

H 因子の第 2 経路の制御機構

~~H 因子は、20 個の SCR からなり、N 末の 4 つの Short consensus repeat(SCR)に、補体制御機能を持つ。H 因子は、CFH の 7 番目と 19、20 番目の SCR によって細胞膜上のグリコサミノグリカンを介して結合し、細胞膜上で形成された C3 転換酵素 C3bBb から Bb を解離する。さらに、I 因子の補因子として働き、C3b を iC3b に分解し不活化する。~~

<図 2>H 因子による補体第 2 経路の制御機構

H 因子 (FH; Factor H) は、20 個の Short consensus repeat(SCR) からなり、N 末端の 4 つの SCR (薄い灰色) において補体制御機能を持つ。7 番目と 19、20 番目の SCR (濃い灰色) によって細胞膜上のグリコサミノグリカンを介して細胞膜に結合し、細胞膜上で形成された C3 転換酵素 C3bBb から Bb を解離する。さらに、I 因子 (FI; Factor I) の補因子として働き、C3b を iC3b に分解し不活化する。

II 章 aHUS 診断

1. 症状

溶血性貧血、血小板減少による貧血症状や、紫斑などが見られる。また臓器症状として、腎不全にまつわる症状を認めることが多いが、腎不全以外にも中枢神経症状、心不全、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器にわたる合併症状を呈することがある。STEC-HUS においては血性の下痢が特徴的であるが、aHUS においても虚血性腸炎などの消化器症状を呈する例や、STEC 以外の細菌もしくはウイルスなどによる消化器感染を契機に aHUS を発症する例もあり、消化器症状を有していても aHUS が否定されるわけではないので注意を要する¹⁾。

発症様式としては比較的急性に、特発的もしくは感染症や分娩等を契機として発症する。本邦のレジストリ調査においては 75%の症例で何らかの契機が確認されている²⁾。

2. 診断の手順(アルゴリズム)

・総論

LDH の増加を伴う血小板減少を認めた場合に、TMA を鑑別診断に挙げる。TMA のうち、補体の活性化が直接的に関与するものが、aHUS(補体介在性 TMA)である。補体活性化を一般検査で判定することは困難であるため、aHUS の急性期診断は TMA を呈する他疾患の除外を始めとした臨床的診断となる。臨床的診断を以て、血漿交換や抗補体薬による先行治療を開始し、補体関連補助検査や遺伝学的検査の結果、および先行治療への反応を総合的に考察して確定的診断とする。

TMA の 3 徴

臨床的診断で aHUS と判断しても、その後の検査や経過によって二次性 TMA の可能性が高まる可能性があることに留意する。逆に、二次性 TMA と診断し、各病因に応じた治療を行っても軽快しない症例には aHUS の可能性を再検討する必要がある。よって本ガイドでは、従来のガイドのアルゴリズムに診断の見直しを示唆する交差線を追加している(図)。

<図>診断のアルゴリズム

TMA の徴候を認めた場合、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、aHUS の臨床的診断に至る。ただし、aHUS と二次性 TMA の鑑別はしばしば困難であり、治療の経過によって診断の再検討が必要となることがある。

・ aHUS の臨床的診断

TMA は、臨床的には①溶血性貧血、②血小板減少、③臓器障害を呈する症候群である。

TMA のうち下記の 3 徴候を認め、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を除外して、臨床的に aHUS を診断する。

- (1) 微小血管症性溶血性貧血；ヘモグロビン (Hb) 10g/dl 未満^{#1}

微小血管症性溶血性貧血は、血清 LDH の上昇及び血清ハプトグロビンの著減に加え末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在によって診断される。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/ μ l 未満^{#2}

- (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^{#3}。

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする。

#2. 血小板数に関しては、ベース値から 25%減を基準とする他国の診療指針も存在するが、本ガイドでは採用しない³⁾。

#3. KDIGO の AKI の診断基準を用いる。

具体的には、ヘモグロビンの低下、血小板数の低下、血清クレアチニン値の上昇を確認した後、STEC-HUS の鑑別のため食事歴の聴取、腹部画像検査、便培養検査、便中志賀毒素直接検出法、抗 LPS-IgM 抗体を確認し、TTP の鑑別のため ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗体(インヒビター)を確認する。また、紫斑や AKI などの TMA を疑わせる患者本人の既往歴および家族歴も参考とする。身体診察や病歴聴取などから二次性 TMA の原因が疑われる場合はそれぞれの疾患に該当する精査を行う。

・ aHUS の確定診断

aHUS の診断にあたり、海外の論文では血中 C3、C4、H 因子、I 因子、B 因子の測定、白血球上の CD46 (MCP) の発現量解析などを推奨する報告があるが、必ずしも陽性とならず、確定診断には至らない⁴⁾。本邦の一般検査で測定可能な C3 と C4 に関しては、C3 低値

かつ C4 正常のパターンが補体第二経路の活性化を示唆し、aHUS が疑われる所見であるが、このパターンを呈する aHUS は半数程度であり、C3 が正常でも aHUS を否定することはできない。尿所見では血尿(尿潜血陽性、沈渣尿中赤血球陰性)や蛋白尿を認める例も多い。

ヒツジ赤血球を用いた溶血試験は、日常臨床で実施できる検査ではないが、*CFH* 遺伝子の病的バリエーション保有例、および抗 H 因子抗体陽性例において高頻度で陽性となる^{5,6)}。

その他、様々な血液や尿検査などの指標の報告があるが、確定診断には既知の原因遺伝子の検索 (*CFH*, *CFB*, *CFI*, *C3*, *CD46*, *THBD*, *DGKE*, (*PLG*))、抗 H 因子抗体の有無の解析が必要である。PLG を除く上記既知 7 遺伝子に関する遺伝学的検査は、2020 年に保険収載されている。しかし、既知の遺伝子変異が見つからない患者も 4 割程度存在するため、遺伝子変異が無くても aHUS を否定は出来ない。

aHUS の診断にあたっては上記のように非常に多くの検査を要し、確定診断が難しいため、疑わしい患者がいる場合には診断に長けた医療機関と連携を取ることが望ましい。aHUS の原因となる遺伝子にバリエーションが見つかった場合でも、明らかに病的なバリエーションから、解釈の難しいバリエーション、病的ではないバリエーションがあり、同定されたバリエーションの解釈に関しては、専門家と相談することが望ましい。

aHUS が疑わしい症例に関して、厚生労働科学研究「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の全国調査研究班」の事務局 (名古屋大学医学部附属病院腎臓内科) で症例相談を受け付けており、ヒツジ赤血球溶血試験、抗 H 因子抗体検査を実施することが可能である。

【資料】

- 1) Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(10):1967–78.
- 2) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(5):1088–99.
- 3) Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):25–40.
- 4) Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- 5) Roumenina LT, Roquigny R, Blanc C, et al. Functional evaluation of factor H genetic and

acquired abnormalities: application for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Methods Mol Biol* 2014;1100:237–47.

- 6) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, et al. 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* 2015;10(5):e0124655.

II 章 aHUS 診断

3. 難病診断基準、重症度分類

aHUS は 2015 年に指定難病および小児慢性特定疾病に登録されている。ここでは、難病指定 HP 内の、診断基準と重症度分類を記載する (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3847>)。

< 難病診断基準 >

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 ϵ (*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 ※

※Hb10g/dL 未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする。

微小血管症性溶血性貧血は、血清 LDH の上昇及び血清ハプトグロビンの

著減に加え末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在によって診断される。

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/ μ 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。

<重症度分類>

2015 年から aHUS が新規に指定難病となり、重症度分類が策定された。以下に示す重症度分類は aHUS と診断された上で適応されるものである。この重症度分類は、臓器障害、aHUS に対する治療の有無などの観点から作成されたものであり、予後との相関などは今後の研究課題である。

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/ μ 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

(重症度)

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

現在の記載（参考）

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/ μ 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。

II 章 aHUS 診断

4. 鑑別診断

4a. 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元で発症する。
- ・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¹⁾、ビタミン B12、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

【参考文献・資料】

- 1) Tadakamalla AK, Talluri SK, Besur S. Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia. N Am J Med Sci 2011;3(10):472-4.

II 章 aHUS 診断

4. 鑑別診断

4b. STEC-HUS

STEC-HUS の診断には、STEC 感染の証明が必要となる。STEC 感染を証明するには、便培養検査、便中志賀毒素直接検出法、便中志賀毒素遺伝子の PCR による検出法、血清抗病原性大腸菌 O157 lipopolysaccharide (LPS) - IgM 抗体測定法などが有用である。

便培養検査の検体採取時の注意点として、STEC 感染がごく少量の感染菌数でも感染が成立し、下痢発症後数日しか排菌されないことから、可能な限り発症早期の十分量の採便を心がける。採便後ただちに検査ができない場合には Cary-Blair 培地などの輸送培地で保存して輸送することが望ましい¹⁾。STEC O157 のソルビトール非発酵株である性質を利用した Sorbitol MacConkey 培地による培養など STEC 各種血清型の性質を利用した選択培養を利用し検出に努める。近年、欧米では STEC 感染症の起因菌に占める O157 の割合が低下し、non-O157 の頻度が増加している²⁾³⁾。我が国においても STEC 感染症における O157 を起因とする割合は 50%前後であり、HUS 発症例においても O157 に起因する頻度は 70%程度と減少傾向にある⁴⁾。

血清抗病原性大腸菌 O157 LPS- IgM 抗体測定による血清学的検査は、便培養検査で菌の検出できなかった場合にも、後方視的に感染が確認できるところが大きな利点である。血清抗病原性大腸菌 O157 LPS- IgM 抗体は下痢発症後、1-4 週程度の期間で効率に陽性となることが報告されており⁵⁾⁶⁾、検体採取の時期も考慮し、記録しておくことが望ましい。しかし、O157 以外は保険収載がなされておらず、地方公衆衛生研究所や国立感染症研究所への依頼が必要となる。そのために、発症初期、経過中の血清検体の確保も必要である。

STEC 腸炎は、85%程度の症例で明らかな鮮血便を認め、腹部膨満と激しい腹痛を呈する。画像検査上、著明な結腸壁、特に右側結腸の壁肥厚を伴うことが多く、重症例では全結腸壁にも及ぶことから、STEC 腸炎の鑑別に有用である⁷⁾⁸⁾。しかし、STEC 腸炎における大腸壁の肥厚は胃腸炎症状の軽快とともに、改善することがあり⁹⁾、HUS 発症時点での大腸壁肥厚の評価では胃腸炎症状の経過を念頭においた観察が必要である。

小児における STEC-HUS は、欧米で TMA 全体の約 90%¹⁰⁾¹¹⁾、我が国で 64%を占めると報告され¹²⁾、最も頻度が高いことから、生後 6 か月以降で、血便を含めた激しい腹部症状を呈する TMA 症例では、STEC-HUS を最初に考えるべきである。詳細は、HUS ガイドライン(<http://www.jsn.or.jp/academicinf/report/hus2013book.pdf>)などを参照。

【参考文献・資料】

- 1) 国立感染症研究所 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 検査・診断マニュアル 2019 年 9 月改訂 <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20190920.pdf>. Accessed 15 Sep 2021
- 2) CDC. National enteric disease surveillance: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) Annual Report, 2015. http://www.cdc.gov/nationalsurveillance/pdfs/STEC_Annual_Summary_2015-508c.pdf. Accessed 2 Sep 2021.
- 3) ECDC ECDC surveillance report. Surveillance of seven priorities food-and waterborne diseases in the EU/EEA 2010-2012. <http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publicationsfood-and-waterborne-diseases-surveillance-report-2015.pdf>. Accessed 2 Sep 2021.
- 4) 芦田明. 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS). 血栓止血誌. 2020 ; 31(1): 37-44.
- 5) Ludwig K, Bitzan M, Bobrowski C, Müller-Wiefel DE. *Escherichia coli* O157 fails to induce a long-lasting lipopolysaccharide-specific, measurable humoral immune response in children with hemolytic-uremic syndrome. J Infect Dis 2002;186(4):566–9.
- 6) 川村尚久、坂良逸、竹中義人、山口仁、山崎剛、島川修一、芦田明、玉井浩、竹田多恵. 腸管出血性大腸炎及び溶血性尿毒症症候群における O157 LPS IgM 値およびラテックス・スライド凝集法による O157 LPS 抗体検出キットの検討. 小児内科. 1998 ; 30 (6) : 823-828.
- 7) Shigeno T, Akamatsu T, Fujimori K, Nakatsuji Y, Nagata A. The clinical significance of colonoscopy in hemorrhagic colitis due to enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection. Endoscopy 2002;34(4):311–4.
- 8) Hiraka T, Kanoto M, Sugai Y, et al. Computed Tomographic Findings of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 Infection: An Analysis of a 7-Case Regional Outbreak. J Comput Assist Tomogr 2015;39(3):406–8.
- 9) 芦田明. 溶血性尿毒症症候群. 日本小児腎不全学会誌. 2021; 41: 22-30
- 10) Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390(10095):681–96.
- 11) Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. Eur J Pediatr 2016;175(4):465–73.
- 12) Ashida A, Matsumura H, Sawai T, et al. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol 2018;22(4):924–30.

II 章 aHUS 診断

4. 鑑別診断

4c ; TTP

TTP は、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状が古典的 5 徴候として知られている。現在では血小板減少と溶血性貧血の存在で疑い、ADAMTS13 活性 10% 未満で診断されるようになった¹⁾。TTP には先天性と後天性があり、先天性は *ADAMTS13* 遺伝子異常により、後天性では *ADAMTS13* に対する自己抗体が産生されることにより、*ADAMTS13* 活性が著減する。古典的 5 徴候のうち前 3 者は、aHUS の診断基準に含まれるものである。そのため、TTP と aHUS は鑑別が困難な場合があるが、*ADAMTS13* 活性を測定することで明確に診断できるようになった。ただし、現状では *ADAMTS13* 活性は院内で測定できず、外注検査に提出するため、結果返却まで 3-5 日程度の時間を要する病院がほとんどである。TTP は血液学的救急疾患であるので、できるだけ早く血漿交換を含めた治療開始が必要である。

TTP の診断のために、*ADAMTS13* 活性著減 (10%未満) を臨床的に予測する方法を 2 つ紹介する。まず、PLASMIC スコア²⁾³⁾であるが、血小板数 3 万/uL 未満、血清クレアチニン 2.0mg/dL 未満、溶血 (間接ビリルビン 2mg/dL、または網状赤血球 2.5%超、またはハプトグロビン検出感度以下)、活動性の癌の合併なし、臓器または造血幹細胞移植の既往なし、MCV 90fL 未満、PT INR(international normalized ratio)1.5 未満の 7 項目で *ADAMTS13* 活性低下を予測する。このうち、6-7 項目陽性の時は高リスク (*ADAMTS13* 活性が著減する確率が 62-82%)、5 項目では中リスク (同 5-24%)、0-4 項目の場合は低リスク (同 0-4%) である。もう一つは、French スコア³⁾⁴⁾と呼ばれ、血小板数 3 万/uL 未満と血清クレアチニン 2.26mg/dL 未満の 2 項目で予測する。2 項目陽性であれば *ADAMTS13* 活性 10%未満の確率が 94%、1 項目であれば 70%、0 項目であれば 2%と報告されている (表)。

【参考文献・資料】

- 1) 松本雅則、他.血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. 臨床血液. 2017;58:271-281.
- 2) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the

PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4(4):e157–64.

- 3) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2486–95.
- 4) Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010;5(4):e10208.

II 章 aHUS 診断

4. 鑑別診断

4d. 妊娠

妊娠中や産後は、子癇、子癇前症、HELLP 症候群から aHUS に至るまで様々なタイプの臨床的 TMA を呈する疾患のハイリスク期間であり鑑別を有する。診断・治療に関する詳細は VI 章にて説明する。

【参考文献・資料】

- 1) Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(8):543–53.

4e. 腎移植

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、注意を要する¹⁾。

腎移植後に発症する TMA は、原疾患が aHUS である症例の腎移植後 aHUS 再発、腎移植後に新規発症する aHUS、臓器移植に伴う移植後 TMA(二次性 TMA) に分けられる²⁾。診断・治療に関する詳細は VI 章にて説明する。

【参考文献・資料】

- 1) Verbiest A, Pirenne J, Dierickx D. De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation. *Blood Rev* 2014;28(6):269–79.
- 2) 松井勝臣, 安田隆. 薬剤性および移植関連 aHUS. *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1067-1074.

II 章 aHUS 診断

4. 鑑別診断

4f. 二次性 TMA

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) のうち、膠原病、感染症、薬剤、妊娠、悪性高血圧、悪性腫瘍、移植、代謝性疾患などの基礎疾患による TMA を二次性 TMA とする。現時点で原因がわからない TMA は、前ガイドでは分類できないため、本ガイドでは「その他の TMA」として二次性 TMA に含めることとしている。膠原病による二次性 TMA は、膠原病 TMA と呼ぶ。二次性 TMA は基礎疾患の治療により軽快することが多いが、難治例に血漿交換を行うこともある。なお、基礎疾患の治療を行っても急性腎不全が進行する場合、aHUS を疑う。妊娠、腎臓移植に伴う二次性 TMA の一部に、補体経路の異常活性化が関与するため、aHUS との鑑別が難しい場合があり別項で解説する。

自己免疫疾患・膠原病：全身性エリテマトーデス、強皮症と抗リン脂質抗体症候群が、二次性 TMA の原因として頻度が高い。膠原病 TMA の診断は、膠原病に特徴的な理学的所見、抗核抗体などで診断する。抗リン脂質抗体症候群は、APTT (活性型部分トロンボプラスチン時間) が延長し、動静脈血栓を合併することが多い。膠原病 TMA は、基礎疾患の治療により溶血性貧血と血小板減少が軽快するが、難治例に血漿交換療法が有効なことがある。劇症型抗リン脂質抗体症候群は、二次性 TMA に DIC を合併するため致死率が極めて高く、治療法が確立していない。

感染症：高熱と悪寒を伴うことが多い。二次性 TMA の原因になりえる感染症として、細菌、季節性インフルエンザを含むウイルス、リケッチア、真菌等がある。主に感染性心内膜炎、HIV、サイトメガロウイルス、ロッキー山紅斑熱、赤血球寄生虫 (マラリア、バベシア)、侵襲性アルペルギルス感染が知られている。感染症 TMA は抗菌薬による治療が基本である。肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症は TMA を呈することがあり、小児に認められる。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、血漿療法により病状が悪化する可能性があり、肺炎球菌 TMA には血漿交換/血漿輸注を行わない。

薬剤性：抗血小板薬 (チクロピジン、クロピトグレル)、抗菌薬 (キニーネ)、抗ウイルス薬、インターフェロン、抗がん剤 (ゲムシタビン、VEGF 阻害薬)、免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス)、ウィルスベクター製剤 (オナセムノゲン アベパルボベク ; ゴルゲンスマ)、プロテアソーム阻害剤 (カルフィルゾミブ)、麻薬、経口避妊

薬による薬剤 TMA の治療は、被疑薬を中止すれば自然軽快することが多い。被疑薬の中止後も TMA が改善しない重症例に、血漿交換が有効なこともある。

妊娠：妊娠第 3 期に妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群（hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets）を合併しやすい。特に重症型の妊娠高血圧腎症は、高血圧、けいれん（子痙）に二次性 TMA を合併することがあり、急速遂娩の適応がある。妊娠高血圧腎症と HELLP 症候群は、分娩後 72 時間以内に軽快する。分娩後も TMA と急性腎不全が進行性に悪化、もしくは分娩後に TMA を発症して緊急透析を必要とする症例は aHUS である可能性が高く、血漿交換療法または抗補体療法の適応となる。詳細は VI 章を参照。

悪性高血圧：典型例は収縮期血圧 $>200\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $>100\text{mmHg}$ で、可逆性後白質脳症（posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES）を合併する。悪性高血圧の約 7 割に高血圧症の既往があり、45 歳以上の男性に頻度が高い。降圧療法により TMA 所見が 72 時間以内に改善することが多い。一方、血圧を下げても TMA 所見が改善しない、もしくは緊急透析を必要とする重症な急性腎不全を伴えば aHUS を疑う。悪性高血圧の腎病理は aHUS と異なり糸球体に血栓がないとする報告もあるが、全身状態が悪い TMA 患者に腎生検を行える症例は少なく結論は得られていない。

悪性腫瘍：進行がんの末期で溶血性貧血と血小板減少を示すことがある。がんの既往がある患者、もしくは背部痛、腹痛、呼吸器症状があれば、画像検査により悪性腫瘍の検索が望ましい。播種性血管内凝固（DIC）との鑑別診断が時に必要となるが、血漿交換と抗補体療法は無効である。

移植：造血幹細胞移植と腎移植に、二次性 TMA を合併することがある。造血幹細胞移植の場合、抗がん剤、放射線治療、免疫抑制剤（カルシニューリン阻害薬）が血管内皮を障害して二次性 TMA を発症するが、血漿交換療法は無効である。特に H 因子異常がある aHUS は腎移植により再発する危険性が高く、移植前に抗 C5 抗体薬療法を行うと移植腎の拒絶を防ぐことができる。

コバラミン C 代謝異常：メチルマロン酸とホモシステインの代謝に関与する MMACHC 遺伝子変異が原因で二次性 TMA を発症する。国内の患者数は不明。生後 1 年以内に発病することが多いが、成人例の報告もある。血漿ホモシステイン高値、血漿メチオニン低値、尿中メチルマロン酸の高値を示す。治療は大量ビタミン B12、ベタインと葉酸の投与で速やかに TMA は軽快する。

その他の TMA：現時点で原因不明の TMA を指す。具体的には、STEC-HUS、TTP は否定的で、かつ TMA 発症の基礎疾患がなく、補体関連因子の異常も否定的な症例は、前ガイドでは分類が困難であることから、本ガイドでは「その他の TMA」として二次性 TMA に含めることとする。例えば、補体関連遺伝子以外の未知の遺伝子病的バリエーションによって引き起こされるこ

とが想定される TMA、あるいは併存疾患がなく当初は臨床的に aHUS と診断されたが、その後血漿療法および抗 C5 抗体薬投与が有効でなかった TMA は「その他の TMA」に含まれる。

【参考文献・資料】

1. Dahlan R, Sontrop JM, Li L, Ghadieh O, Clark WF. Primary and Secondary Thrombotic Microangiopathy Referred to a Single Plasma Exchange Center for Suspected Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: 2000-2011. *Am J Nephrol* 2015;41(6):429–37.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371(7):654–66.
3. Fox CL, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrol* 2018, 23, 507–517
4. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(8):543–53.
5. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539–511.
6. 香美祥二ら、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド
7. Larsen CP, Wilson JD, Best-Rocha A, Beggs ML, Hennigar RA. Genetic testing of complement and coagulation pathways in patients with severe hypertension and renal microangiopathy. *Mod Pathol* 2018;31(3):488–94.
8. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125(4):616–8.
9. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–35.

II 章 aHUS 診断

5. 海外における Expert Opinion

各国の研究グループから expert opinion や consensus opinion に基づいて、TMA や aHUS に関する診療ガイドが作製されている。

・疾患定義

aHUS の定義に関して、本ガイドでは TMA から TTP と STEC-HUS を除外した後に、補体介在性 TMA としての aHUS と二次性 TMA に分けた。一方で KDIGO の consensus opinion¹⁾のように、TMA から TTP を除外した後、HUS を STEC-HUS (典型的な HUS) と、それ以外の HUS (非典型的な HUS ; aHUS) に分類した上で、一次性 aHUS と、二次性 aHUS に分ける考え方もある。一次性 aHUS は、本邦ガイドラインでは aHUS (補体介在性 TMA)、二次性 aHUS は二次性 TMA に相当する。

・診断

血小板数低下に関しては、血小板数 15 万未満、またはベースから 25%減の基準のどちらかが採用されている場合が多い²⁻⁴⁾。貧血の基準としては、本ガイドやスペイン、オーストラリア/ニュージーランドからの opinion のように Hb10 未満とするものと²⁾³⁾、韓国の opinion における aHUS 症例の選択基準のように Hb の基準値を正常下限未満とするものが存在した⁴⁾。なお、エクリズマブやラブリズマブの臨床試験における aHUS 症例の選択基準では、LDH 高値やハプトグロビン低値といった溶血所見も合わせて確認することを条件とされていた。臓器障害については、頻度が高い AKI のみを定義する opinion が多く、その他の臓器症状として、消化器症状や神経症状が並列に記載されているものも見られる。

【参考文献・資料】

- 1) Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539–51.
- 2) Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421–47.
- 3) Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology* 2018;23(6):507–17.

- 4) Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med 2020;35(1):25–40.

II 章 aHUS 診断

6a. 遺伝学的検査

遺伝学的検査は、その結果を得るのに時間を要すること、aHUS の約 40%には既知遺伝子に原因バリエーションが同定されないことなどから、aHUS の臨床診断には必須ではないが、確定診断や治療方針のために原因遺伝子の検討は重要である。原因遺伝子の違いによって、aHUS の再発リスクや腎・生命予後が異なり、また、抗補体薬継続の要否にも影響する。aHUS による腎不全症例の腎移植前には、移植後の再発リスクを予測するために遺伝学的検査は必須である¹⁾。

2020 年 4 月に aHUS の原因となる 7 遺伝子（*CFH*、*CFB*、*CFI*、*C3*、*CD46*、*THBD*、*DGKE*）の遺伝学的検査が保険収載され、かずさ DNA 研究所にて検査可能となった。同施設での遺伝学的検査には同施設と検査依頼施設との間で遺伝学的検査に関する契約が必要であり、未契約の場合は近隣の契約施設を介しての検査依頼を検討する。

aHUS に関する遺伝子バリエーションは、病的か否かの判断が難しいものが少なくないため、その判断には注意を要する。欧米ではアレル頻度 0.005 未満のバリエーションが、日本や東アジアの集団ではそれ以上のアレル頻度であることも珍しくない。また、既報で病的と考えられたバリエーションが、その後の知見等で病的意義の乏しいものであると判断されることもあり、最新のデータで判断することが重要である。

aHUS 発症には上記 7 遺伝子以外にも *PLG* や *VTN*²⁾、*INF2*³⁾の関与も指摘されているが症例数が少なく、確立された知見には至っていない。*CFH/CFHR1* 融合遺伝子や *CFHR3/CFHR1* ホモ欠失などの構造バリエーションも aHUS の原因となるが^{文献}、かずさ DNA 研究所での遺伝学的検査に用いられている短鎖リード型の次世代シーケンサーでは大規模欠失・挿入等のコピー数変化や大規模なゲノム構造変化は検出困難であり、検査対象とされていない⁴⁾。また、本ガイド発行時点では構造バリエーション評価のための保険収載された検査はなく、そのような異常を疑う症例は名古屋大学腎臓内科内の aHUS レジストリー事務局に相談することを推奨する。

【参考文献・資料】

- 1) Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421–47.
- 2) Bu F, Zhang Y, Wang K, et al. Genetic Analysis of 400 Patients Refines Understanding and Implicates a New Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(12):2809–19.
- 3) Challis RC, Ring T, Xu Y, et al. Thrombotic Microangiopathy in Inverted Formin 2-Mediated Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1084–91.
- 4) 検査案内書（非典型溶血性尿毒症症候群遺伝子検査）Ver1. かずさ DNA 研究所

II 章 aHUS 診断

6b. 抗 H 因子抗体

補体代替経路の主要な制御因子の一つである H 因子は、分子量約 150kDa の糖蛋白質で、Short consensus repeat (SCR) と呼ばれる 20 個のアミノ酸繰り返し構造を有する。N 末端側の SCR1-4 で C3b と結合し不活性化を担い、C 末端側の SCR19,20 で内皮細胞に結合する。すなわち、自己の内皮細胞に結合しようとする C3b を不活性化することで、細胞保護作用に重要な役割を果たしている。

H 因子に結合する自己抗体によって aHUS が発症することは、Dragon-Durey らによって 2005 年に報告された¹⁾。この自己抗体は主として H 因子の C 末端側を認識することが知られ、H 因子と内皮細胞との結合を競合的に阻害し aHUS を惹起する。抗 H 因子抗体による aHUS は全年齢で見られるが、5-13 歳の小児期に比較的多く、3.9-11.0%を占めるとされる^{2),3)}。

H 因子関連蛋白 1-5 (Complement factor H related protein 1-5, CFHR1-5) の遺伝子異常に関連した aHUS は、DEAP-HUS (Deficiency of CFHR plasma proteins and auto antibody positive form of hemolytic uremic syndrome) と呼ばれる⁴⁾。とりわけ CFHR3-CFHR1 の異常と関連することが多い。

抗 H 因子抗体の測定は、市販キットまたは研究室で作成した自家製キットで ELISA 法にて実施される。欧州の主要な研究室が合同で測定系の標準化に取り組み、Dragon-Durey らから供与された検体が陽性標準として確立された⁵⁾。十分な人数の健常ボランティアから得られた血清を陰性標準として抗 H 因子抗体のカットオフ値を 100-150AU/mL とした場合、aHUS 発症の急性期には抗体価が 1,000-50,000AU/mL の高値となることが多い⁶⁾。また、aHUS の経過観察中に抗体価の低下を確認して治療薬の中止・減量を試みる場合があるが、この治療方針判断の抗体価は 1,000AU/mL と設定している場合が多い^{6),7)}。しかし、国内で流通している市販キットとは測定値が一致しないことが指摘されており⁵⁾、結果の解釈には注意を要する。

従来、aHUS の原因となる抗 H 因子抗体は IgG クラスに属すると考えられてきたが、2021 年に Cugno らが IgM 型の自己抗体による aHUS を報告した⁸⁾。IgM 型の自己抗体は造血幹細胞移植に関連して多くみられることが指摘されたが、自己抗体が出現するメカニズムは未解明な点もあり今後の研究が待たれる。

1. Dragon-Durey, M.-A. *et al.* Anti-Factor H Autoantibodies Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 555–563 (2005).
2. Noris, M. *et al.* Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1844–1859 (2010).

3. Fremeaux-Bacchi, V. *et al.* 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. Skerka, C., Chen, Q., Fremeaux-Bacchi, V. & Roumenina, L. T. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol. Immunol.* **56**, 170–180 (2013).
5. Watson, R. *et al.* Standardisation of the factor H autoantibody assay. *Immunobiology* **219**, 9–16 (2014).
6. Loirat, C. *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* **31**, 15–39 (2016).
7. 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.* **12**, 50–59 (2017).
8. Cugno, M. *et al.* IgM Autoantibodies to Complement Factor H in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **32**, 1227–1235 (2021).

II 章 aHUS 診断

2-6c. 補助診断

aHUS 診断における、血中の補体関連蛋白の測定の意義は限定的である。補体検査は、(1) C3, C4 といった補体因子、(2) H 因子, I 因子といった補体制御因子、(3) sC5b-9, C5a といった補体活性化物、(4) 抗 H 因子抗体、抗 C1 インヒビター抗体といった自己抗体、(5) CH50 や後述するヒツジ赤血球溶血試験といった機能解析に分けられる¹⁾。C3 低値かつ C4 正常値は補体第二経路の活性化が示唆されるものの、aHUS 患者における C3 低下例は約半数程度であり、C3 が正常値であっても aHUS を否定することは出来ない。H 因子, I 因子, B 因子の測定、白血球上の CD46(MCP)の発現量解析が aHUS の診断に役立つという報告があるが、現時点で一定の見解はない²⁾。血漿 C5a や sC5b-9 の上昇が見られる症例も、半数前後にとどまっている³⁾。

aHUS の早期診断に寄与する補体機能検査の試みもなされている。ヒツジ赤血球溶血試験は奈良県立医大で開発された補体機能検査である。患者由来のクエン酸血漿を用いて未感作のヒツジ赤血球細胞膜上の補体活性化を溶血反応として評価する。正常人クエン酸血漿に H 因子の機能阻害抗体 (O-72 抗体) を加え未感作のヒツジ赤血球を混和し強制的に溶血を起こしたものを陽性コントロールとする (図)。aHUS を引き起こす病的遺伝子バリエーションの中で頻度が高く、重症化しやすいと言われる *CFH* の病的バリエーション保有症例、及び抗 H 因子抗体陽性例といった H 因子の機能異常を伴う症例において高頻度で陽性となることが報告されている^{4),5)}。一方で、それ以外のバリエーションや、病的バリエーション未検出の症例では陽性率は高くない。日常臨床で実施できる検査ではないが、「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 全国調査研究の全国調査研究」の事務局 (名古屋大学腎臓内科: ahus-office@med.nagoya-u.ac.jp) でヒツジ赤血球溶血試験と抗 H 因子抗体測定検査を受け付けている。

後日ヒツジ赤血球溶血試験等、必要な検査が提出できるように、治療前 (特に血漿治療) にクエン酸血漿、EDTA 血漿、および血清を各々 2ml 程度 (遠心分離後、摂氏-80 度に冷凍) 保存しておくことが大切である。

【参考文献・資料】

- 1) 大谷克城ら 日本補体学会における、補体検査系 10 項目の構築とそれらの基準値策定. 補体. 2019 ; Vol. 56, No.2, 13-22
- 2) Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60.
- 3) Noris M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124: 1715–1726
- 4) 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* 2015; 10:e0124655.
- 5) Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyger C, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10(3):310–9.

III 章 疫学 有病率・予後

欧州のデータによれば、成人における発症頻度は毎年 100 万人に 2~3 人、小児では 100 万人に 7 人程度とされる¹⁾。

本邦の疫学データとしては 1998~2016 年の間に 118 例が aHUS と診断されている²⁾。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。また、遺伝子解析結果から 27 のバリエントが発見されている。特に C3 変異例の割合が高く(31%)、欧米に多い CFH 変異例の割合は低かった(10%)。C3 変異例および抗 CFH 抗体陽性例の予後が他国に比べて良いことも本邦患者において特徴的な傾向と言える。これらの傾向は、同じアジア圏に属する韓国のデータとも異なっている(表 1)。

各遺伝子変異群の予後や特徴を、諸外国のデータも含めて列記する(表 2)。

<表 1>本邦と海外における疫学と遺伝子変異の頻度

<表 2>病的遺伝子バリエントごとの特徴

【参考文献・資料】

- 1) Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis 2004;43(6):976–82.
- 2) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol 2018;22(5):1088–99.

IV 章 疾患各論

aHUS は、補体第二経路の異常な活性化による血管内細胞傷害の結果引き起こされる TMA を主病態とする。通常補体第二経路の活性化は、補体制御因子によって綿密にコントロールされている。aHUS における TMA においては、その補体関連因子の遺伝的、後天的な素因と、妊娠や感染症といった発症の引き金（トリガー）となる因子の組み合わせの結果が発症に関与していると考えられている¹⁾。前者の遺伝的、後天的な素因によって aHUS の予後が異なるとも言われ、その素因による発症機序、臨床経過の特徴を中心に記載する。

1. H因子（CFH）の異常

家族性HUSの原因遺伝子として最初に報告された因子である。H因子は補体第二経路の制御因子として働き、欧米ではaHUSの原因遺伝子としてもっとも頻度が高い（20～30%）²⁾。一方1998年から2016年における日本のレジストリーデータにおける頻度は10%程度とされる。ただし同じく日本におけるエクリズマブの市販後調査においては、小児では12%、成人で39%にCFHのバリエーションを持つ患者が組み入れられている³⁻⁵⁾。H因子はC3bと結合しI因子によるC3bの不活化を促し、さらにはC3転換酵素（C3bBb）の分解促進などの役割を担う。多数のCFH遺伝子バリエーションが報告されているが、多くの変異はC3bや血管内皮に結合する領域であるC末端の病的バリエーションである。CFHの遺伝子変異の形態としては、C末端の点変異(point mutation)が最も多いが、その他にも近傍のCFHR1との融合遺伝子が形成されC末端の機能低下を起こす変異も認められる。いずれの遺伝子バリエーションにおいても、寛解後の再発率が高く、エクリズマブ中止後の観察研究において、中止後2年以内に50%程度の症例で再発が見られるとある^{6, 7)}。乳児から成人までの発症が知られており、腎予後・生命予後ともに悪いとされる⁸⁾。前述の日本でのレジストリーデータでは、30%(3/10)が死亡または末期腎不全に至っている³⁾。

2. CD46（MCP）の異常

CD46はmembrane cofactor protein(MCP)とも呼ばれ、細胞膜上に発現する膜貫通型蛋白で、I因子の補助因子としてC3bの分解を促進する。2003年に家族性HUSの原因遺伝子として報告され^{9, 10)}、aHUSの5-10%の原因とされる。aHUSにおけるCD46の病的バリエーションは細胞表面のCD46の発現量を低下させるタイプと、発現量には影響を与えずC3bへの結合能が低下するタイプが存在する。CD46の病的バリエーションによるaHUSの多くは小児期に発症するが、腎生存率と予後は比較的良いことが知られている⁸⁾。一方でエクリズマブ中止後

の再発率は、*CFH*同様高いことが報告されている⁶⁾

3. I因子 (CFI) の異常

2004年に家族性HUSで*CFH*にバリエントの無い家系から、*CFI*の病的バリエントが報告された^{11, 12)}。I因子はセリンプロテアーゼであり、CD46やH因子がI因子の補助因子として働き、C3bとC4bを不活化する。aHUSの原因遺伝子として4-8%に報告がある²⁾。本邦においても確認された症例があるが、海外より頻度の低いものと推測される。

4. C3の異常

aHUS 患者において *C3* の heterozygous の病的バリエントが 2008 年に報告された¹³⁾。欧米における aHUS に占める *C3* の病的バリエントの割合は 10%弱であるが、本邦では *C3* 病的バリエントの頻度が高い傾向にある¹⁴⁾。*C3* の病的バリエントにより、C3b の H 因子や CD46 への結合能が低下し C3b の分解が減少することで補体の過剰な活性化が誘発される¹⁵⁾。*MCP*同様、他のバリエントと比較し若年発症が多いとされる⁸⁾。多彩な病的バリエントが報告されているが、日本人では関西地方、特に三重県を中心に *C3* p.I1157T バリエントが多いことが報告されている。このバリエントは寛解後の再発率が高いものの、他の *C3* の病的バリエントと比較して、血漿療法、抗 C5 抗体療法によらず保存療法のみで寛解する例も多く報告されており、比較的予後が良いものと考えられている³⁾。日本における *C3* p.I1157T バリエントを有する 19 症例をまとめた報告においては、うち 15 症例が小児期発症で、多くにおいて感染症が TMA 発症のトリガーとなっていた。死亡例の報告はなく、2 症例で維持透析を要していたが、一例は小児期発症で 7 回の再発を繰り返した症例、もう一例は腎癌による腎臓摘出手術後に aHUS を発症し、維持透析となった高齢者の症例であった¹⁶⁾。

5. B因子 (CFB) の異常

B因子はC3転換酵素 (C3bBb) の形成を促進する。*CFB*の病的バリエントによるaHUSは2007年に報告された¹⁷⁾。この変異は機能獲得型の変異で、C3転換酵素の安定化をもたらすことで、H因子やI因子による不活化反応を阻害する。ゆえにB因子の機能異常を有する患者は、持続的に補体第二経路が活性化され、C3の血中レベルが低下する。aHUSの0~4%程度とaHUSの原因としては稀である。(3-1表)

6. 抗H因子抗体によるaHUS

aHUS 患者で H 因子に対する自己抗体の存在が 2005 年に報告され、約 10%に見られるとされる¹⁸⁾ (II 章 6b 抗 H 因子抗体参照)。5～13 歳での小児期発症が多い。この抗体は H 因子の C 末端を認識し、H 因子の細胞膜表面への結合を阻害することで、細胞保護作用を阻害する。特に *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 form of Hemolytic Uremic Syndrome)と呼ばれる。しかし、この領域の欠損は健常人でも認められる変異であり、どのような機序で抗体が出現するかは十分に解明されていない。抗 H 因子抗体陽性 aHUS 患者では初発や再発時に抗体価が上昇しており、*CFHR1* 遺伝子欠損患者において何らかの契機により抗体産生が誘発されて aHUS を発症するものと考えられる¹⁹⁾。抗 H 因子抗体価の測定は、測定系により差があることが報告されており、カットオフ値も明確ではなく、これらの標準化は今後の課題である²⁰⁾。

7. Thrombomodulin (THBD) の異常

152 人の aHUS 患者のうち、7 人の患者で一般に抗凝固因子として知られる *THBD* の病的バリエーションが 2009 年に報告されたことから、aHUS 患者の 5%程度に見られるとされているが、日本からの報告は稀である²¹⁾。380 人の健常人の遺伝子と比較して、健常人にはないアミノ酸置換を伴う 6 種類の *THBD* の変異を報告し、これらの変異体が *in vitro* で I 因子を介した C3b 分解活性の低下を示すことから、補体系への関与が示唆されている²¹⁾。George らの分類では凝固関連 TMA に分類されている²²⁾。

8. Diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) の異常

2013 年に Lemaire らにより常染色体劣性遺伝を示す aHUS 患者で、9 家系から DGKE の変異が報告された²³⁾。DGKE は血管内皮細胞、血小板、腎臓の足細胞に発現しており、diacylglycerols (DAG)シグナルを抑制する機能を持つ。DAG は protein kinase C を介して血小板を活性化し血栓形成傾向を促進する。DGKE の変異により DAG シグナルが活性化され、血栓傾向になると想定されている。これらの患者の特徴としては 1 歳以下の発症で補体系の異常を伴わないことが報告されているが、C3 が軽度低下する家系の報告もある²⁴⁾。本邦においても 2015 年に DGKE の複合ヘテロ変異が報告された²⁵⁾。*DGKE* の病的変異を伴う症例にエクリズマブを投与し、有効性が確認された報告を認めた^{26,27)}。George らの分類では *THBD* 同様、凝固関連 TMA に分類されている²²⁾。

9. その他

PLG、*VTN*、*INF2* に関しても、aHUS を引き起こす因子として考えられているが、現時点で確立した知見、集積したデータがあるとはまだ言えないため、現時点では「その他の TMA」として扱う。今後の研究成果を待ちたい。(II 章 6a, 遺伝学的検査参照)

【参考文献・資料】

- 1) Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 2014;40(4):444–64.
- 2) Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019;26(2):99–110.
- 3) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(5):1088–99.
- 4) Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(1):65–75.
- 5) Ito S, Hataya H, Ashida A, et al. Eculizumab for paediatric patients with atypical haemolytic-uremic syndrome: full dataset analysis of post-marketing

surveillance in Japan. Nephrol Dial Transplant [Internet] 2022;Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac150>

- 6) Acosta-Medina AA, Moyer AM, Go RS, et al. Complement Gene Variant Effect on Relapse of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy after Eculizumab Cessation. Blood Adv [Internet] 2022;Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006416>
- 7) Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood 2021;137(18):2438–49.
- 8) Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(4):554–62.
- 9) Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. Lancet 2003;362(9395):1542–7.
- 10) Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of

familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(22):12966–71.

11) Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2150–5.

12) Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41(6):e84.

13) Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112(13):4948–52.

14) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, et al. 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* 2015;10(5):e0124655.

15) Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors

in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013;54(2):238–46.

- 16) Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, et al. Clinical Manifestation of Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With the C3 p.I1157T Variation in the Kinki Region of Japan. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(8):1301–7.
- 17) Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):240–5.
- 18) Dragon-Durey M-A, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):555–63.
- 19) Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):407–15.
- 20) Watson R, Lindner S, Bordereau P, et al. Standardisation of the factor H autoantibody assay. *Immunobiology* 2014;219(1):9–16.

- 21) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(4):345–57.
- 22) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371(7):654–66.
- 23) Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45(5):531–6.
- 24) Westland R, Bodria M, Carrea A, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(7):1408–14.
- 25) 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* 2015;114(4):862–3.
- 26) Alabdulqader M, Alfakeeh K. A patient with a homozygous diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) gene mutation with atypical haemolytic uraemic syndrome and low C3 responded well to eculizumab: a case report. *BMC Nephrol* 2021;22(1):140.

- 27) Husain D, Barron B, Barron AG, Sandokji I, Marsenic O, Warejko JK. Atypical hemolytic uremic syndrome due to DGKE mutation and response to eculizumab: lessons for the clinical nephrologist. *J Nephrol* 2021;34(4):1331–5.

V 章 治療

1. 治療総論

1-1 背景

1980年代から長らく血漿交換や血漿輸注などによる血漿療法が中心であったが、抗 C5 抗体薬であるエクリズマブが登場し、2011 年には米国で、2013 年には本邦でも適応症に aHUS が追加された。aHUS の治療は、寛解導入と維持治療に分けて考える必要がある。

今回のガイドでは、寛解導入治療について CQ として取り上げている。寛解導入療法としては、血漿療法と抗 C5 抗体薬投与が挙げられる。血漿療法の目的は、正常補体関連蛋白の補充、異常な補体関連蛋白や抗 H 因子抗体の除去によって補体活性化を軽減させることである。具体的な治療法として、抗 C5 抗体薬登場以前に作製されたヨーロッパにおけるガイドラインにおいては、臨床診断後速やかに血漿交換療法を開始し、5 日連続で実施した後に徐々に漸減していく方法が提唱されている¹⁾。血漿交換実施が難しい身体の小さい小児患者や、血漿交換ができない医療環境においては血漿輸注が検討されることもある。通常は血小板数、LDH 値、ヘモグロビン値の推移を見て、改善、または正常化したら頻度を漸減していく²⁾。血漿療法により約 70%が血液学的寛解に至るとされるが³⁾、バスキュラーアクセスの管理や、血漿製剤によるアレルギー、輸血後感染が憂慮され、継続的な治療法としては限界がある。

エクリズマブはヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体製剤で、補体 C5 に結合することにより、C5 から C5a と C5b への分解を抑制し、C5a と MAC (Membrane attack complex; 膜侵襲複合体) の産生を抑制する。当初は発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として使用されていたが、本邦では 2013 年に aHUS に対して保険収載された。血漿療法との優劣を比較する RCT は存在しないが、臨床治験や市販後調査において投与後著明な血小板数の上昇が確認されることから、aHUS の寛解導入に抗 C5 抗体薬が有効であると考えられる (CQ 参照)。エクリズマブは維持期においても 2 週間おきの投与が必要であるが、8 週間隔で投与可能な長時間作用型の抗 C5 モノクローナル抗体(ラブリズマブ)がエクリズマブと同等の効果を有することが確認され、本邦では 2020 年 10 月に保険適用となった。維持治療における患者 QOL の改善が期待されている。

なお、抗 CFH 自己抗体陽性の aHUS においては、血漿療法、抗 C5 抗体療法に加え、免疫抑制薬・ステロイドが選択肢となりうる。血漿治療単独よりも、血漿治療と免疫抑制薬・ステロイドとの併用により、抗体価を減少させ予後が改善することが報告されている⁴⁾。エクリズマブは、抗 H 因子抗体価を下げる効果はないと思われるが、臓器障害を伴っ

た aHUS の場合には使用も考慮される。抗 H 因子抗体陽性例に対して、血漿治療、エクリズマブ、免疫抑制薬、ステロイドの中で、どのような治療法が良いかに関しては、今後の研究課題である。

維持療法を行う場合は、血漿療法を継続することは困難なため、抗 C5 抗体薬を投与する。一定期間投与を行った後に、その継続あるいは中止については、遺伝学的検査の結果や、患者ごとの臨床経過をもとに、リスクとベネフィットがあることを説明した上で患者と相談の上 SDM (Shared decision making) に基づいて決定する (V 章 2 抗 C5 抗体薬の中止参照)。

1-2. 治療の実際

aHUS の診療は、特に急性期において診断と治療が並行して行われることが多いため、診療の流れをフローチャートにまとめて表記した (フローチャート参照)。二次性 TMA、STEC-HUS、TTP を鑑別する為の検査と並行して治療を開始する。感染症をはじめとするトリガーとなる病態が存在する場合や、膠原病を始めとする二次性 TMA の原因となる疾患が存在する場合には、それらに対する治療を行う。臨床的に STEC-HUS と二次性 TMA が除外された時点で、血漿療法を開始する。さらに ADAMTS13 活性が 10%以上あり、TTP が除外された場合、臨床的に aHUS と診断する。aHUS の実臨床の現場では、補体関連遺伝子の病的バリエーションの有無や、抗 CFH 抗体の有無に変わらず、aHUS の 3 徴候 (溶血性貧血、血小板減少、AKI) を認める TMA のうち、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的であれば、臨床的に aHUS と診断し抗 C5 抗体薬の投与を検討する。抗 C5 抗体薬の開始の時期に関しては一定の見解はないが、特に血漿療法のみで十分な効果が得られない場合、あるいは効果が見られた後に治療中断しその後再燃徴候が見られる場合は、抗 C5 抗体薬の投与を積極的に検討する。基礎疾患のない小児および若年症例や、TMA の既往歴や家族歴がある症例では、aHUS の可能性が高く、血漿療法を経ずに抗 C5 抗体薬を開始することもある。一方、血漿療法/抗 C5 抗体薬の効果が全く見られない場合は、後述する C5 多型をもつ症例であるか、aHUS 以外の疾患を考えるべきである⁴⁾。

抗 C5 抗体投与を行う際は、髄膜炎菌感染のリスクが高まるため、髄膜炎菌ワクチンの接種や予防的抗菌薬の投与を行う (VI 章 2 抗 C5 抗体薬治療に関わる注意点参照)。

抗 C5 抗体薬の治療効果は血小板数の上昇と LDH の低下にて判定する。投与後 1~2 週間以内に血小板数の回復が認められるとされる⁵⁾。抗 C5 抗体薬が著効する例は、既知の原因遺伝子変異が認められなくても補体系異常による aHUS が示唆される。抗 C5 抗体薬の治療効果を認めない症例では、漫然とした投与は避けるべきで、aHUS 以外の TMA を

再検討するべきである。別の可能性としては、エクリズマブ／ラブリズマブの作用点の多型により、抗 C5 抗体薬不応性を呈する C5 多型（C5p.R885H(C5c.2654G>A)を含む）の可能性を考える必要がある。抗 H 因子抗体陽性例に対しても抗 C5 抗体薬は一般に有用である。TMA の寛解が得られた後に免疫抑制療法へ移行するプロトコールもあるが（2017 CJASN Fakhouri）、必ずしも一定の見解がないため、免疫抑制療法はフローチャート図には含まなかった。

血漿療法や抗 C5 抗体薬による治療を行う前には、保存検体を採取する。これはヒツジ赤血球溶血試験や、抗 CFH 抗体検査の結果が修飾されることを避けるためである。TMA の鑑別としては、TTP の診断のために ADAMTS13 活性測定（クエン酸血漿）も行っておくべきである。aHUS に関しては、治療前に凝固用採血管で採血したクエン酸血漿、EDTA-2K 血漿、および血清を各々3ml 程度(遠心分離後、摂氏-80 度に冷凍保存)、さらに STEC-HUS が疑われる例は O157:H7 以外の血清型の STEC による HUS の可能性も考慮し、便を凍結保存しておくことも大切である。

- 1) riceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, et al ; European Pediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 687–696.
- 2) 坂井宣彦, 和田隆志, 血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy)における血漿交換の意義, *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1082-1089.
- 3) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1844-59.
- 4) Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.
- 5) Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87(5):1061–73.

V 章 治療

2. 治療各論

2a. 抗 C5 抗体薬

CQ：aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか

抗 C5 抗体薬（エクリズマブ／ラブリズマブ）は一般に aHUS 患者の病態（TMA）の寛解に有効であり、使用は推奨されるが（推奨グレード：1 C）、aHUS は原因や病態が多岐にわたるため、実際の使用に関しては個別に判断する必要がある（推奨グレード：なし）。

要約

本ガイド作成時において、抗 C5 抗体薬投与（エクリズマブ／ラブリズマブ）に関する二重盲検ランダム化比較試験（RCT）は存在せず、企業主導の治験（単群介入試験）や市販後調査、前向き観察研究、後ろ向き観察研究の情報にとどまる。

抗 C5 抗体薬の使用の有無で益と害の比較検討を試みたが、研究が行われた時期、期間、患者のベースラインデータが異なり、潜在的なバイアスの高い比較となる為、判定は困難であった。しかしいずれの報告においても、抗 C5 抗体薬投与後に著明な血小板数上昇が確認され、有効であると判断した。

aHUS は発症頻度が極めて低く、また重篤な疾患であるため、今後も比較対照試験が行われる可能性は低いという背景がある。以上よりエビデンスレベルは低いが、現時点での判断として aHUS における TMA の寛解導入に抗 C5 抗体薬の投与を推奨すると結論づけた。

一方で aHUS の予後が主に補体関連遺伝子の病的バリエーションによって異なることが報告されている。また、抗 C5 抗体薬投与下において髄膜炎菌感染の発症リスクが上がることから、治療方針に関しても総じて述べる事は困難であり、益と害のバランスを考慮し、個別に判断する必要があると考えられた。

背景・目的

aHUS の治療は長らく血漿療法が中心であったが、ヒト化遺伝子組み換え抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブの治療効果が確認され、本邦でも 2013 年より aHUS に対して投与可能となった。2021 年のコクランデータベースでは、抗 C5 抗体薬の使用が推奨されているが、その根拠とされるエビデンスレベルは極めて低いとされる。

前回のガイド作成後に本邦における市販後調査データが論文化されていること、またラブリズマブが新たに上市されたこともふまえ、海外の知見と併せて抗 C5 抗体薬の益（生命予後、血小板数の改善、腎予後）と害（感染症の発症）について文献的な検討を行い aHUS の TMA 寛解導入に抗 C5 抗体薬が推奨されるかを検討した。

aHUS の治療に関しては、初発時の治療、再発時の治療、寛解維持（再発予防）、特別な状況（妊娠や保因者の腎移植）等に分けられるが、今回は初発時及び再発時の抗 C5 抗体薬治療の評価を行い、本項においては継続あるいは中止に関して議論しない。（V 章 2b 抗 C5 抗体薬の中止参照）

また希少疾患でありかつ集学的治療を要する重篤な疾患ゆえ、複数の治療法を比較する RCT が存在せず、文献はメタアナリシスではなく、質的分析を行った。本 CQ に対しては、単群介入試験、市販後調査、及び観察研究の結果を元に aHUS において TMA の寛解に抗 C5 抗体薬が有効であるかにフォーカスして記載する。

推奨決定の経過

抗 C5 抗体薬は有効であるかという重要臨床課題に対して、上記 CQ を作成し、アウトカムの益と害に関して、デルファイ法にて採点を行い、点数の高かった 4 項目（生命予後、血小板数の改善、腎予後、感染症の発症）について評価を行った。

小児では成人と比較して鑑別を要する二次性 TMA が少ないこと、血漿交換に伴うカテーテル挿入がときに困難であるという特徴があり、推奨度に関しては、小児・成人を分けて委員の間で Grade Grid 法にて投票を行い決定に至った。（小児；強く推奨: 90.9%, 弱く推奨: 9.1%, エビデンスレベル B(中): 18.2%, エビデンスレベル C（弱）: 81.8%, 成人；強く推奨: 63.6%, 弱く推奨: 36.4%, エビデンスレベル B(中): 9.1%, エビデンスレベル C（弱）: 90.9%）

本 CQ に対して、検索式を用いて抽出した文献 9 報¹⁻⁹⁾、また 2022 年以降で重要と考えられ、ハンドサーチによって抽出した 1 報の文献¹⁰⁾の内訳は、エクリズマブの単群介入試験¹⁻⁴⁾、ラブリズマブの単群介入試験⁵⁻⁶⁾、市販後調査研究^{7,8,10)}、後ろ向き観察研究⁹⁾となる。希少疾患かつ治療開始を待てない病態であるため、比較対照群を設けた介入研究は存在せず、企業主導の治験やデータベースを利用した報告が大半を占める。

2012 年に開始された、世界における aHUS のレジストリー（Global aHUS Registry）からのデータは、抗 C5 抗体使用群に関してはアウトカムに要した期間やアウトカムの割合が不明であること、抗 C5 抗体非使用群に関しては症例の選択バイアスが考えられることから、本 CQ においては採用しなかった。（[2015BMC レジストリーの論文](#)）（PMID:31890998）（29907460）（33826112）

今回、従来治療としての血漿療法（血漿交換/血漿輸注）の研究をヒストリカルコントロールとしておくことを検討したが、研究が行われた年代が大きく異なること、研究デザインが異なることから、バイアスが非常に大きいと言わざるをえず、単純な比較は困難であるという結論に至った。この様な背景の元、推奨の信頼性が限定的となるが、今後 RCT が行われる可能性も低く、現時点でのエビデンスをまとめて、臨床の現場への提言としての推奨文を作成した。

解説

理論的根拠

抗 C5 抗体薬治療による益（生命予後、血小板数の改善、腎予後）

エクリズマブを用いた、単群介入試験 4 報の結果では、投与 26 週時点での血小板数の正常化が小児 95%、成人 82-95%、腎代替療法の継続が小児 9%、成人 5.9-9.8%であった。小児、成人ともに死亡例は認めなかった¹⁻⁴⁾。ラブリズマブを用いた単群介入試験 2 報においては、投与 26 週時点で血小板数の正常化が小児 94.4%、成人 83.9%、腎代替療法の継続が小児 5.6%、成人 21.4%であった。小児では死亡例は報告されていないが、成人では 4 例（6.8%）の死亡例が報告されている。いずれも治療に関係しない死亡原因と考えられている^{5,6)}。

一方、本邦におけるエクリズマブの市販後調査の報告データを、投与開始 180 日時点で評価したところ、血小板数の正常化が小児 92%、成人 71%、腎代替療法の継続が小児 12.5%(5/40)、成人 30.4%(24/79)であった。死亡率は小児 10.8%、成人 11.9%であった。市販後調査には、エクリズマブを使用した症例全例が組み込まれている。つまり厳格な組入基準はなく、エクリズマブの使用法（投与量、投与期間）も標準化されていないため、介入試験との単純な比較は困難である^{7,8,15)}。

エクリズマブ登場以前の、血漿療法が主体であった時代の報告として Noris ら観察研究が代表的なものとして挙げられる⁹⁾。本研究においては、70%が血漿療法に反応したとされているが、血漿療法を行っていない群の寛解率は示されていない。血漿療法を行った 180 人の患者の 264 エピソードについて報告されているが、今回の評価項目としての血小板数の正常化に関しては、データが記載されていない。末期腎不全に関しては 27.3%(72/264)、死亡に関しては 3.8%(10/264)と報告されている。抗 C5 抗体薬の介入試験、市販後調査については、26 週、或いは 180 日でアウトカムを評価したが、本研究では評価時期が一定ではないことに注意が必要である。また介入試験と観察研究の結果を同列で評価することは不可能であり、さらに研究が行われた時代が異なることから、単純な比較はできないことに注

意したい。血漿療法が主体で治療が行われていた時代は、aHUS の疾患としての分類が不十分で、TTP や STEC-HUS と正確に区別されていない報告も多く、診断の質の担保された報告は、Noris らの報告以外に選定ができなかった。その為、幅広く血漿療法群の報告を集めることができなかったことから、本比較をもって抗 C5 抗体療法と血漿療法の優劣をつけることはできないと判断した。

抗 C5 抗体薬治療による害（感染症の発症）

抗 C5 抗体薬は補体最終経路を阻害することから、莢膜形成菌による感染症の発症リスクが増大する（VI 章 aHUS 診療に関する注意点参照）。中でも髄膜炎菌は、その侵襲性の高さから死亡例の報告もあり特に注意を要する。報告によると、エクリズマブ投与中には 1,000-2,000 倍髄膜炎菌の感染事象が増加すると言われており、これは髄膜炎ワクチン接種を行っても完全に予防できるものではないとされる¹²⁾。

成人のエクリズマブの単群介入試験 1 報において、41 例中 2 例(4.9%)に髄膜炎菌感染が見られている。1 例は髄膜炎を引き起こし回復したものの、エクリズマブは恒久的に中止となった。もう一例は髄膜炎菌による敗血症を発症し、治療により軽快したためエクリズマブは継続投与となっている。いずれの症例も血清型 A, C, W, Y に対するワクチンを接種していた¹⁾。取り上げた、他の単群介入試験では、髄膜炎感染の報告はなかった²⁻⁶⁾。日本における小児の市販後調査においては 40 例中 1 例（2.5%）に、髄膜炎菌による菌血症が報告されている。抗菌薬治療により回復しているが、ワクチン接種等に関する情報は得られていない¹⁵⁾。

症例ごとに考慮すべき要素

TMA が確認された際、STEC-HUS、TTP および、二次性 TMA が否定できた場合に aHUS が臨床診断される。特に TTP との鑑別の中で、腎不全の程度が軽いこと、血小板数の減少の程度が強いことなど、発症早期に判明する TTP をより強く疑うデータの傾向があるものの、ADAMTS13 活性の数値が確認されるまでは、両者に有効と考えられる血漿療法にて反応性を見ることが多い。二次性 TMA に関しては、その全てを否定することは、時に困難である。

小児においては、TMA における二次性 TMA の占める割合が低いこと、血漿交換に必要なブラッドアクセス（カテーテル留置）を得ることが、時に困難であることから、比較的早期に血漿療法から抗 C5 抗体薬へとスイッチする、あるいは当初から抗 C5 抗体薬を選択することがある。本邦における市販後調査研究においても、TMA の発症からエクリズマブ投

与までの期間の中央値は、小児で 15.2 日に対し成人では 22.5 日と小児において 1 週間程度短かった^{8, 15)}。

成人では小児と比較して二次性 TMA の占める割合が高く、しばしば aHUS の診断が困難である^{7, 8)}。二次性 TMA の背景疾患としては、悪性腫瘍や膠原病、薬剤性などが挙げられる。一方で腎移植後、妊娠分娩後の TMA では、遺伝的背景を有する aHUS であることが少なくない。若年者で背景疾患がない場合、STEC-HUS、TTP を除外できれば、aHUS と臨床診断される。

まとめ

aHUS は希少疾患であり、かつ治療を行わないと致死的となる疾患であることもあり、抗 C5 抗体薬に関する比較対照試験は見つけることが出来なかった。過去の血漿療法が主流であった時代の報告との比較を試みたが、研究デザイン、評価法、観察期間も異なるため、比較の対象とはなり得なかった。ただし、抗 C5 抗体薬治療後、速やかに血小板数が上昇することは、多くの報告で一貫して認められている^{1-8, 15)}。害については、時に致死的となる髄膜炎菌感染のリスクは増大する。一方、抗 C5 抗体薬を用いず、血漿療法を行う場合には、輸血後感染リスクやカテーテル挿入、留置に関連する合併症リスクといった害が考えられる。以上を総合的に考慮した上で、作成委員の間で議論がなされ、最終的に Grade Grid 法で投票を行い、エビデンスレベルは低いですが、aHUS に対し抗 C5 抗体薬の使用を強く推奨するという結論が得られた。

文献的検索

PubMed で、2022 年 1 月までの期間において下記検索式で検索し得た 109 報に対し、タイトル、アブストラクトによる一次スクリーニングおよび、フルテキストによる二次スクリーニングを行い本 CQ に関連する 9 報を抽出した。さらにハンドサーチで検索し、二次資料を選定し参考にした。

検索式 (2022/1/28)

("atypical hemolytic uremic syndrome"[MH] OR "atypical hemolytic uremic syndrome"[tiab] OR "aHUS"[tiab] OR "atypical HUS"[tiab]) AND ("Clinical Conference" [pt] OR "Clinical Study" [pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Comparative Study" [pt] OR "Evaluation Study" [pt] OR "Twin Study" [pt] OR "Systematic Review" [pt] OR "Multicenter Study" [pt] OR "Validation Study" [pt] OR "Consensus Development Conference" [pt] OR "Scientific

Integrity Review" [pt] OR Congress [pt] OR Guideline [pt])

【参考文献・資料】

- 1) Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):84–93.
- 2) Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016;89(3):701–11.
- 3) Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2169–81.
- 4) Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87(5):1061–73.
- 5) Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic

uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020;97(6):1287–96.

- 6) Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2021;100(1):225–37.
- 7) Ito S, Hidaka Y, Inoue N, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(1):112–21.
- 8) Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(1):65–75.
- 9) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844–59.
- 10) Ito S, Hataya H, Ashida A, et al. Eculizumab for paediatric patients with

atypical haemolytic-uremic syndrome: full dataset analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Nephrol Dial Transplant* [Internet] 2022; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac150>

- 11) Licht C, Ardisino G, Ariceta G, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol* 2015;16:207.
- 12) Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int Rep* 2019;4(11):1568–76.
- 13) Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018;94(2):408–18.
- 14) Fakhouri F, Scully M, Ardisino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34(5):1581–90.
- 15) McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab

(Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66(27):734–7.

【二次資料】

- 1) Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2021;3(3):CD012862.
- 2) Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390(10095):681–96.

V 章 治療

2b. 抗 C5 抗体薬治療の中止

抗 C5 抗体薬で TMA の寛解に至った場合、維持療法としていつまで投与するかに関しては、十分なエビデンス、コンセンサスは無いが、世界的に中止に関する議論が始まっている¹⁾。一方、抗 C5 抗体薬が有効でなかった場合の中止に関しては、別項に記載する（V 章 1. 治療総論）。

aHUS の維持療法としての抗 C5 抗体薬の継続投与により、再発のリスクが軽減するが、懸念点として易感染性、特に髄膜炎菌ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症は完全には防げないこと、点滴治療のための通院が生活の質（QOL; Quality of Life）を下げること、医療費増大の問題が挙げられる。

エクリズマブの中止に関わる過去の観察研究、ケースシリーズ、ケースレポート 40 報 280 症例に対するシステマティックレビューにおいては、観察期間中央値 23 ヶ月で、29.6%(83 例)に TMA の再発を認めていた。多変量解析の結果、若年発症であること、腎移植症例、補体関連遺伝子の病的バリエントを有すること、その中でも *CFH*、*MCP*、*C3*、に病的バリエントを有することが再発に関連していた。再発後エクリズマブ投与を再開したケースでは 91.4%（53/58）において、TMA の再寛解と腎機能の回復が認められた。一方で *CFH*、*MCP*、*CFI* に病的バリエントを持つ各 1 例、および病的バリエントが不明であった 2 例、合計 5 例において、腎機能が低下した。うち 1 例は CKD G4 に、2 例は末期腎不全に、2 例は移植腎の喪失に至っている²⁾。

エクリズマブ中止後再発に関する前向き観察研究 1 報においては、55 症例の中止後 2 年間の経過の中で、23%（13 例）の症例において平均 10.2 ヶ月の時点で再発が認められた。再発に関連する因子を検討したところ、補体関連遺伝子の病的バリエントを有すること、2 度以上の再発歴、中止時の sC5b-9 高値、女性がリスクとなった³⁾。病的バリエントを保有しない例では、観察期間中に再発を認めなかった。全例においてエクリズマブの再開が行われたが、2 例で最終的に腎障害の進行を認めた。1 例は *MCP* の病的バリエントを有し、過去に複数回の再発歴があり、再発前にすでに CKD であり、最終的に末期腎不全に至った。もう 1 例は *CFH* の病的バリエントを有する CKD G3a(eGFR 52 ml/min/1.73m²)の症例で、再発後腎機能は eGFR 29 ml/min/1.73m² に低下した。

抗 C5 抗体薬登場前の報告によると、*CFH*の病的バリエーション例は、再発頻度が高く、生存および腎予後が悪いと考えられ、*MCP*の病的バリエーション例は、再発頻度は高いが、生存及び腎予後は良好とされている⁴⁾。日本の関西地方に多いとされる *C3p.I1157T* による aHUS は、*MCP*の病的バリエーションと同様に再発頻度は高いが、生存及び腎予後は良好と考えられている^{5,6)}。この様に遺伝学的検査を行い、病的バリエーションを認める補体関連遺伝子の種類によって再発や重症度に一定の傾向を認めるため、これを中止判断の基準にすることは有益である。再発率が高く重症化しやすいとされる *CFH*の病的バリエーション例においては、再発リスクを十分に考慮した上で判断すべきとし、一方で、*MCP*の病的バリエーション例と原因遺伝子が特定されなかった症例においては、寛解達成から 6 ヶ月経過した段階で治療中止を検討する提言がある⁷⁾。ただし、*CFH*の病的バリエーション例においても、再発早期にエクリズマブを再開することで良好な経過をたどっている症例も多い。対して重症化が少ないと考えられている *MCP*の病的バリエーション例、および *C3p.I1157T* 保有例においても、再発寛解を繰り返す中で末期腎不全に至った症例も報告されている^{3,5,6)}。

抗 C5 抗体薬の中止に際して考慮すべき点として、中止後再発率と再発後の重症化の程度が挙げられる。また本稿で取り上げた知見は観察研究に基づいており、中止の判断自体にバイアスがあること、観察期間が限られていて長期間にわたる評価、特に再発を繰り返した場合の臓器障害に対する影響はわからないことに注意が必要である。

抗 C5 抗体薬中止・継続いずれの場合にせよ、リスクとベネフィットがあることを患者と相談の上、SDM (Shared decision making) にもとづいて決定をすべきである。患者教育として、予め再発のトリガー（感染症、妊娠、手術など）を説明しておくこと、また中止した際には、定期的な外来での採血や、外来、自宅での検尿検査といった再発に対するモニタリングが必須とされている。また再発時には早期（1 週間以内）に、治療を再開する体制を整えておく必要がある³⁾。現状では、再発を早期に検出する方法が無いため、新たなバイオマーカーの開発が求められる。

【参考文献・資料】

- 1) Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018;48(2):96-107.
- 2) Acosta-Medina AA, Moyer AM, Go RS, et al. Complement Gene Variant Effect on Relapse of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathy after Eculizumab

Cessation. Blood Adv [Internet] 2022;Available from:

<http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006416>

- 3) Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood (2021) 137 (18): 2438–2449.
- 4) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1844–59.
- 5) Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, et al. Clinical Manifestation of Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With the C3 p.I1157T Variation in the Kinki Region of Japan. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24(8):1301–7.
- 6) Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, et al. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. Int J Hematol 2014;100(5):437–42.
- 7) Fakhouri F, Fila M, Provôt 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.
- 8) ~~Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic-uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. Clinical Kidney Journal, Volume 14, Issue 9, September 2021, Pages 2075–2084.~~
- 9) ~~Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017 Mar;91(3):539–551.~~

V 章 治療

2. 治療各論

2c. 血漿療法（血漿交換/血漿輸注）

血漿療法の概要については、治療総論を参照されたい（V 章 1. 治療総論）。

抗 C5 抗体薬同様、aHUS に対する血漿療法（血漿交換/血漿輸注）についても、疾患の特異性から RCT といったエビデンスレベルの高い報告は見られない。血漿交換が唯一の治療であった過去の報告においては、aHUS の診断自体が曖昧であるものも多いが、Noris らの観察研究報告は、比較的大規模で、遺伝学的背景を含めた診断基準、効果判定基準が明確である¹⁾。治療反応性を、血小板数、貧血、LDH 値の回復を血液学的寛解と定義し、腎機能の回復を含め回復した場合を完全寛解、血液学的寛解は達成したものの、腎機能障害が残存した場合が部分寛解とした場合、血漿療法により aHUS 患者の 70% が部分寛解以上を達成したとされる。末期腎不全に関しては 27.3%(72/264)、死亡に関しては 3.8%(10/264)と報告されている。

aHUS 初発のケースでは、TMA の鑑別診断が治療と並行するため、ADAMTS13 活性の結果が得られる前で TTP が除外できない場合は、aHUS および TTP の両者に有効と考えられる血漿療法にて治療を開始するケースが多い。連日の血漿療法にて寛解が得られた場合、抗 C5 抗体薬の出現以前は、治療間隔をあげ、そのまま注意深く経過を観察していくことがほとんどであったが、定期的な血漿輸注を継続することもあった。抗 C5 抗体薬の登場後は、従来のように経過観察を行うか、もしくは抗 C5 抗体薬による維持療法へ移行するかどうかの判断が必要となる（V 章抗 C5 抗体薬の中止参照）。本邦に多いとされる C3 p.I1157T バリエントを保有する症例では、複数回の血漿療法のみで寛解が得られ、その後に抗 C5 抗体薬などによる維持療法を要しないケースが多く報告されている（IV 章疾患各論参照）^{2, 3)}。

【参考文献・資料】

- 1) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1844–59.
- 2) Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, et al. Clinical Manifestation of Patients

With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With the C3 p.I1157T Variation

in the Kinki Region of Japan. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24(8):1301–7.

3) Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, et al. Analysis of patients with atypical

hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital:

concentration of C3 p.I1157T mutation. Int J Hematol 2014;100(5):437–42.

V 章 治療

2. 治療各論

2d. 赤血球および血小板補充治療

貧血に対する赤血球輸血は、濃厚赤血球の必要最小限の投与を行う。

血小板輸血に関しては、病態を悪化させる可能性があるため、TPP と同様に出血傾向が問題となる場合や侵襲的処置が必要な場合など、最小限にとどめる。

血小板数や LDH 値が改善した段階でも貧血が遷延している場合は、腎性貧血の可能性を考慮し、ESA 製剤の使用を検討しても良い。

VI 章 aHUS 診療に関する注意点

1. 小児の aHUS 診療に関する注意点

近年のわが国の小児 TMA の疫学調査では、STEC-HUS が約 2/3 を占めていた¹⁾。したがって、生後 6 か月以降の小児 TMA は、まずは STEC-HUS を疑うべきである。しかしながら、STEC 感染の証明にはいくつかのピットフォールがある（4b STEC-HUS の項参照）。STEC-HUS 患者の殆どは下痢・血便を伴うが、消化器症状が軽度の場合もある。一方、aHUS においても約 30% の患者が、何らかの消化器症状を伴うことは留意すべきである。また、O157 以外の STEC の診断は難渋する事があり、小児 TMA 患者の初診時に、便や血清を保存しておく事は、後の STEC-HUS の診断に役立つことがある。乳幼児では侵襲性肺炎球菌感染症、先天性 TTP、年長児では抗リン脂質抗体症候群、後天性 TTP などが鑑別にあげられる。

わが国の 18 歳未満の aHUS 患者 64 名における補体制御因子の遺伝子変異あるいは自己抗体は、C3 (32.8%)、MCP (6.3%)、CFH (3.1%)、DGKE (1.6%)、抗 H 因子抗体 (25%)、変異なし (31.2%) であった。約 1/3 の患者は、遺伝子変異が発見できなかったが、決して aHUS の診断を否定するものではない²⁾。

これまで、わが国の小児 aHUS の診療においては、成人と比べエクリズマブが早期に導入される傾向があり、かつ有効性が高いことが示されている。TTP や STEC-HUS が否定されるまでは、血漿交換を含む血漿療法を先行すべきであるが、乳児、TMA の家族歴がある、TMA の再発例など、aHUS が強く疑われる小児患者においては、エクリズマブ/ラブリズマブを第一選択薬として検討しても良い。

わが国の小児 aHUS 患者（年齢中央値 5 歳）40 名における、エクリズマブの市販後調査の結果では、エクリズマブ治療開始後、10 日目に血小板数、LDH、eGFR が有意に改善を認めた。エクリズマブ治療早期からの良好な反応は、診断が aHUS である可能性を強く示唆する所見である。4 名が死亡したが、エクリズマブによる TMA の完全奏効（血小板と LDH の正常化、血清 Cr の 25% 以上の低下）、eGFR の改善、TMA の無再発状態の維持は、73.3%、78.3%、77.5% で達成された。最終観察時にエクリズマブ治療を、13 人が中止し、5 人が治療間隔を延長していた³⁾。しかしながら、寛解状態が持続している aHUS 患者におけるエクリズマブ治療の中止、漸減については、安全な方法が未確立であり、医師患者間で良く話し合い決定されるべきである。

本調査においては、エクリズマブに関連した致死的あるいは重篤な有害事象は報告されていない。1 名が侵襲性髄膜炎菌感染症に罹患したが回復した。国立感染症研究所によれば、2013 年 4 月～2017 年 10 月に、国内で 160 名の侵襲性髄膜炎菌感染症患者在報告され、4 歳までの乳幼児（10 名）、15～19 歳（11 名、死亡 2 名含む）、40～70 歳代前半の患者が多かった⁴⁾。ゆえに小児 aHUS 患者への髄膜炎菌感染症の予防は重要である。

【参考文献・資料】

- 1) Ashida A, Matsumura H, Sawai T, et al. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol 2018;22(4):924–30.
- 2) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol 2018;22(5):1088–99.
- 3) Ito S, Hataya H, Ashida A, et al. Eculizumab for paediatric patients with atypical haemolytic-uremic syndrome: full dataset analysis of post-marketing surveillance in Japan. Nephrol Dial Transplant [Internet] 2022;Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac150>
- 4) 侵襲性髄膜炎菌感染症 2013 年 4 月～2017 年 10. IASR 2018; 39:1-2.

VI 章 aHUS 診療に関する注意点

2. 抗 C5 抗体薬治療に関わる注意点

抗 C5 抗体薬はその作用機序から、髄膜炎菌感染症および一般的な感染症の発症リスクが増加する可能性がある。

特に髄膜炎菌はその侵襲性から短時間で死亡に至る危険性が高い。4 価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®；ジフテリアトキソイド結合体）は、2 歳以上の抗 C5 抗体薬の投与対象者は保険適用となっており、接種が求められている。また 2022 年 9 月には、メナクトラ®の後継品としてメンクアッドフィ®（破傷風トキソイド結合体）が承認を取得している。両者とも 4 価髄膜炎菌ワクチン（血清群 A,C,Y 及び W）であり、髄膜炎菌感染症の主要株の一つである B 群を含まないことに注意が必要で、かつワクチン接種でも感染を防げない場合がある。B 群に対する予防ワクチンである BEXSERO®及び TRUMENBA®は、日本では未承認である。一般的に接種後、抗体価が上昇するまでに 2 週間程度かかる。抗 C5 抗体薬の緊急使用症例で髄膜炎菌ワクチンが未接種の場合は適切な抗菌薬（ペニシリン系抗菌薬：サワシリン®、オーグメンチン® 等）を予防的に投与する。エクリズマブ治療患者の侵襲性髄膜炎菌感染症症例に関するメーカーからの安全情報では、比較的早期に抗菌薬が投与された症例では救命できたが、他の症例では死亡転帰をとった¹⁾。

救急外来など主治医以外が対応する場合でも、確実に侵襲性髄膜炎菌感染症対策を実施するために、「ソリリス使用時の注意・対応事項」が、適応疾患関連の学会から注意喚起されている。各医療機関で行っておく対応事項として、①患者・家族へ受診時に患者安全性カードを提示するように注意喚起する。②勤務時間外でも、緊急性を要する対応が必要であることを医療スタッフに周知するため、カルテ上にすぐにわかるように明記しておく。③本剤投与中の患者が発熱した際には、直ちに医療機関を受診させ検査結果が出る前に、血液培養を採取、髄膜炎菌に対する感受性を有し髄液移行性の良好な抗菌薬（セフトリアキソン等）の投与を開始することを共通認識としておくべきである。

また、2022 年 7 月には、エクリズマブ／ラブリズマブ使用中の淋菌感染症（敗血症含む）に対する安全性情報が出されている。淋菌は髄膜炎菌と同じくナイセリア属細菌であり、補体が感染防御に深く関わっている。淋菌感染は性感染症の側面があり、患者のみならず性的パートナーの検査と治療も重要である。

肺炎球菌とインフルエンザ桿菌の感染リスクも報告されており、医薬品医療機器総合機構（PMDA）にエクリズマブの有害事象報告（2013～2019 年）として、肺炎球菌感染症が 2 例報告されている。本邦におけるエクリズマブの添付文書には、「特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること」とされている^{3,4)}。

【参考文献・資料】

- 1) 川口達哉. 補体抑制療法における髄膜炎菌感染症のリスク管理. PNH Frontier. 2019 ; 6 : 28-33.
- 2) 澤井俊宏ら. エクリズマブによる aHUS 治療. 日腎会誌. 2014 ; 56(7): 1090-1096.
- 3) エクリズマブ ソリリス点滴静注 300mg PMDA 添付文書 アレクシオンファーマ合同会社
(https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180110001/870056000_22200AMX00316_B100_1.pdf; 2023 年 1 月 1 日現在)
- 4) ラブリズマブ ユルトミリス点滴静注 300mg PMDA 添付文書 アレクシオンファーマ合同会社
(https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200914001/870056000_30100AMX00022_B100_1.pdf; 2023 年 1 月 1 日現在)

VI 章 aHUS 診療に関する注意点

3. 腎移植時の注意点

腎移植後に発症する TMA は、(1)腎不全の原疾患が aHUS である症例の腎移植後 aHUS 再発、(2)腎移植後に新規発症する aHUS、(3)臓器移植に伴う移植後 TMA(二次性 TMA)に分けられる。

aHUS による腎不全患者に腎移植を行った場合の再発率は高く、移植腎の生着率も低いことから、aHUS が疑われる腎不全患者に腎移植を検討する際には、遺伝学的検査を行うことが推奨される。また、aHUS を原因とした腎不全患者に対し、血縁者をドナーとした生体腎移植を検討する際には、術後にドナーが aHUS を発症するリスクを避けるため、レシピエントに引き続いてドナーの遺伝学的検査を実施し、レシピエントと同じ aHUS の原因遺伝子変異が無い場合に、移植を検討して良い¹⁾。海外の報告によれば、移植腎に aHUS が再発する割合は、CFH の病的バリエーションでは 80~90%、C3 の病的バリエーションでは 40~50% と高い傾向にあるが、低力価抗 CFH 抗体陽性例や MCP の病的バリエーションでは低いとされている。近年、再発率が高い病的バリエーション保有例でも、周術期の血漿交換やエクリズマブを投与することで移植後再発を防げたとの報告がある²⁾。

臓器移植に伴う移植後 TMA(二次性 TMA)の原因として、免疫抑制薬、超急性拒絶反応、抗体関連型拒絶反応、虚血再灌流障害、ウイルス感染症などが挙げられる³⁾。したがって、腎移植後に TMA を認めた場合には、腎不全に至った原疾患の再確認、TMA を疑う家族歴の確認、クロスマッチテストやドナー特異的抗原の測定、移植腎生検、CNI や EVR の血中濃度測定、サイトメガロウイルスやパルボウイルスなどのウイルス感染の検索を行い、原因に応じた適切な治療を検討する。

腎移植後 aHUS に対して予防的にもしくは発症後にエクリズマブで治療を行った場合、問題となるのは治療期間である。移植後 aHUS 患者における明確なプロトコールはないが、原疾患を aHUS として末期腎不全に至った症例におけるエクリズマブの中止は、より慎重な判断を要する。

【資料】

- 1) Timothy H.J. Goodship, H. Terence Cook, Fadi Fakhouri ,et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2017) 91, 539–551.
- 2) Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C,

Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015.

3) Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 27 : 117-125, 2013.

VI 章 aHUS 診療に関する注意点

4. 妊娠

周産期の女性に血小板減少や貧血を確認した場合、妊娠関連 TMA を想起する必要があるため、LDH、ハプトグロビン、破碎赤血球などの確認を行う。妊娠関連 TMA の原因として、妊娠高血圧症候群が頻度の高いものとして挙げられるが、TTP や aHUS があることも忘れてはならない。産科的 DIC でも血小板減少や腎不全という臨床的特徴を呈しうるが、DIC では高度な凝固異常を呈する点や、常位胎盤早期剥離を基礎疾患とすることが多い点などで TMA との鑑別を行う。その他に抗リン脂質抗体症候群、羊水塞栓症、急性妊娠脂肪肝なども TMA と類似した採血結果を認めることがあるため、鑑別を要する。

非妊娠関連 TMA と同様、妊娠関連 TMA を診断した場合には原疾患の鑑別が重要である。TMA の発症時期と、分娩によって TMA が速やかに改善するかどうかは鑑別のポイントとなる（図）。妊娠高血圧症候群に合併する HELLP 症候群は、妊娠後期～分娩時までによく認められる。TTP は妊娠中・後期によく認められる。一般的に妊娠高血圧症候群や TTP は、妊娠終了（分娩・中絶）により病態が改善することが多いが、出産後 24~48 時間以上 TMA の病態が改善しない場合には aHUS を疑う^{1,2)}。

合併する臓器障害も鑑別のポイントとなる。妊娠高血圧症候群に合併する HELLP 症候群では肝障害が特徴的で、子癇ではけいれんなどの中枢神経障害が顕著となる。そして、aHUS では透析を要するような重度の腎障害を合併することが多い。

上記のポイントおよび除外診断的に妊娠関連 aHUS が疑われる場合には、非妊娠関連 aHUS と同様に血漿交換もしくは抗 C5 抗体薬による治療を検討する。エクリズマブで治療された妊娠関連 aHUS 患者の腎予後が良好であった報告がされているが³⁾、長期成績や出生児の予後などはまだ明らかになっていない。

既に aHUS と診断されている患者の妊娠に関し、世界規模のレジストリデータを用いた報告によると、生存出生：85.3%、流産：9.1%、後期胎児死亡：2.3%の割合で生じたとされている。しかしこのデータに本邦の成績は含まれておらず、非 aHUS 患者の妊娠と単純に比較することは困難である。また、妊娠前からエクリズマブで治療を受けていた患者と、受けていなかった患者の比較においては、胎児の生存出生割合に有意差はなかったが、妊娠中の母体に TMA が発生した割合は、エクリズマブ治療を受けていた患者で 4.2%、受けていなかった患者で 13.6%と報告されている⁴⁾。

以上から、aHUS 患者の妊娠は、母体・胎児ともに一定のリスクはあるが、病勢が落ち着き、注意深いモニタリングが受けられる環境があり、医師・患者・家族と十分な話し合いを行った上であれば、可能と考えられる。

※抗 C5 抗体薬の胎盤移行性について

aHUS 合併妊娠患者に抗 C5 抗体薬を使用し、胎盤や乳汁移行性に関して調査されたデータ

は少ないため、発作性夜間血色素尿症（PNH）患者が対象となった研究を参照して記載する。

ヒト IgG はヒト胎盤関門を通過するため、抗 C5 抗体薬は胎児循環で終末補体阻害を引き起こすと懸念されている⁵⁾。実際に、妊娠 PNH 患者にエクリズマブを使用し、臍帯血中濃度を測定した報告の中では、エクリズマブが検出されて、なおかつ溶血阻害が認められたという報告⁶⁾がある一方で、エクリズマブは未検出もしくは補体活性が阻害されない低濃度であったという報告⁷⁾も存在し、一定の見解はない。

胎児への影響に関しては、本邦にてPNH合併妊娠患者にエクリズマブを投与した23例において催奇性は報告されておらず、1例のみ発育遅延が報告されているがエクリズマブとの因果関係は明らかではない⁸⁾。他の報告においても、児の先天奇形の頻度は一般人口と差が無かったとされている⁹⁾。添付文書上は「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること」とされている^{10, 11)}。妊娠/分娩はaHUSのトリガーとなるので、aHUS患者の妊娠が判明した時点で、抗C5抗体薬の使用を検討する。

※母乳からの胎児移行の可能性について

免疫グロブリンはヒト乳汁に移行することが知られているが、添付文書上は「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とされている^{10, 11)}。実際は産後にエクリズマブの投与を継続している症例も少なくない。

【参考文献・資料】

- #1. Amber Dobyne, Brandi Jones, Niles Ita, et al. Atypical HELLP Syndrome in a Hydatidiform Molar Pregnancy: A Case Report Med J Obstet Gynecol 2015;3(4):1064.
- #2. Fadi Fakhouri, Roumenina L, Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 859-867.
- #3. Ana Huerta , Emilia Arjona , Jose Portoles, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2018 Feb;93(2):450-459.
- #4. Fadi Fakhouri, Marie Scully, Gianluigi Ardissino, et al. Journal of Nephrology (2021) 34:1581–1590 Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis
- #5. PNH 妊娠の参照ガイド(付記) 令和 1 年改訂版 PNH 妊娠の参照ガイド(付記) 改訂版作成のためのワーキンググループ
- #6. 安藤弥生 他. エクリズマブによる治療中に妊娠および分娩を経験した発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床血液 2014;55:2288-93.

#7. Kelly R, Arnold L, Richards S. et al, Br J Haematol 2010;149:446-50. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab

#8. PNH 妊娠の参照ガイド と PNH のガイド的なやつ

#9. Gérard Socié, Marie - Pierre Caby - Tosi, Jing L. Marantz, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10 - year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol 185(2):297-310, 2019

#10. エクリズマブ ソリリス点滴静注 300mg PMDA 添付文書 アレクシオンファーマ合同会社

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180110001/870056000_22200AMX00316_B100_1.pdf; 2023 年 1 月 1 日現在)

#11. ラブリズマブ ユルトミリス点滴静注 300mg PMDA 添付文書 アレクシオンファーマ合同会社

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200914001/870056000_30100AMX00022_B100_1.pdf; 2023 年 1 月 1 日現在)

<図>妊娠・周産期における、aHUS, TTP, HELLP 症候群の好発時期

Fakhouri F, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21(5):859-867.から改編

aHUS診療ガイド2022

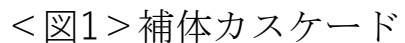
図表集

<図>aHUS定義の変遷

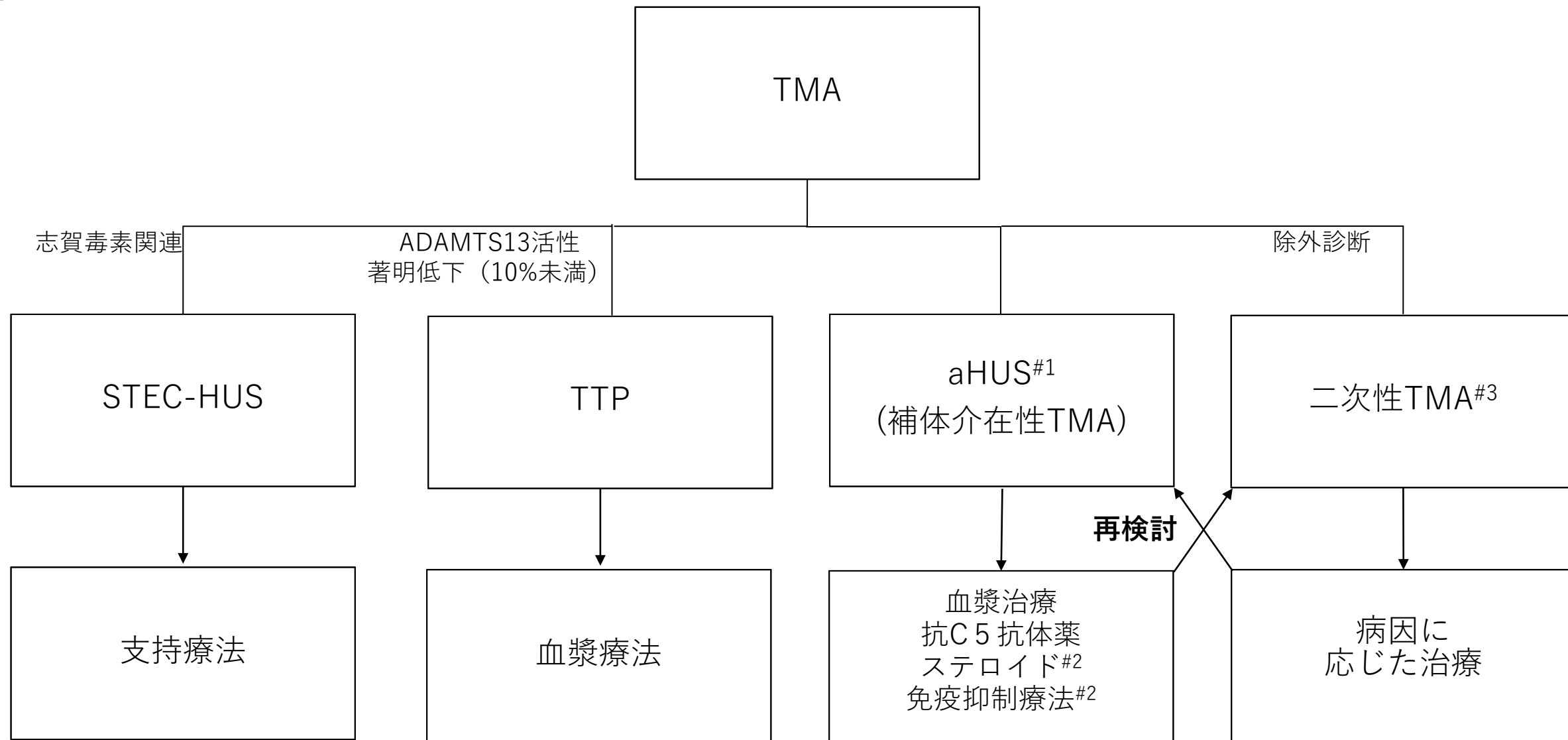
	TMA			
本邦診断基準 (2013年)	STEC-HUS	TTP	aHUS	
			補体制御異常 妊娠 移植 代謝関連 薬剤 感染 自己免疫疾患	
本邦診療ガイド (2015年)	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA
			補体関連HUS	妊娠 移植 代謝関連 薬剤 感染 自己免疫疾患
KDIGO (2016年)	STEC-HUS	TTP	一次性aHUS	二次性aHUS
			補体介在性aHUS	妊娠 移植 代謝関連 薬剤 感染 自己免疫疾患
本診療ガイド (2022年)	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA
			補体介在性TMA	妊娠 移植 代謝関連 薬剤 感染 自己免疫疾患 悪性腫瘍 その他のTMA

1-1 <表>TMAの分類

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
補体介在性TMA	補体の異常活性化	遺伝学的な補体関連因子の異常（一部の凝固因系の遺伝学的変異含む）、抗CFH抗体	aHUS	ヒツジ赤血球溶血試験陽性、抗CFH抗体陽性、C3低値・C4正常値(半数程度)、補体関連遺伝子変異
ADAMTS13欠損TMA	ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群)	ADAMTS13活性著減
		ADAMTS13に対する自己抗体(インヒビター)	後天性TTP	ADAMTS13自己抗体陽性
感染症合併TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌(STEC)	STEC-HUS	血液や便検査でSTEC感染の証明
		肺炎球菌	肺炎球菌HUS	肺炎球菌感染の証明
二次性TMA	病因は不明	自己免疫疾患	膠原病関連TMA	SLE、強皮症に多い
		造血幹細胞移植	造血幹細胞移植後TMA	病歴および他のTMA原疾患を除外
		臓器移植(腎移植/肝移植など)	臓器移植後TMA	薬剤血中濃度、ウイルス感染、抗ドナー抗体、生検で拒絶反応所見を確認、aHUSと同様の検査
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連TMA	悪性リンパ腫、胃癌、膵癌などに多い
		妊娠	妊娠関連TMA、HELLP症候群	HELLP症候群は妊娠30週以降に発症し、肝酵素上昇や高血圧の合併が多いが分娩で改善することが多い。分娩後も継続する場合はaHUSの可能性を考える。
		薬剤(マイトマイシン、カルシニューリンインヒビター、抗VEGF阻害薬など)	薬剤性TMA	薬剤使用歴
代謝関連TMA	コバラミン欠損	コバラミン代謝に関連するMMACHC遺伝子の機能喪失変異	コバラミン代謝異常症	新生児に多い 血漿ホモシスチン高値 血漿/尿中メチルマロン酸高値
その他	病因は不明	その他	TTP類縁疾患他	TTPの古典的5徴の存在など



H因子は、20個のSCRからなり、N末の4つのShort consensus repeat(SCR)に、補体制御機能を持つ。H因子は、CFHの7番目と19、20番目のSCRによって細胞膜上のグリコサミノグリカンを介して結合し、細胞膜上で形成されたC3転換酵素C3bBbからBbを解離する。さらに、I因子の補因子として働き、C3bをiC3bに分解し不活化する。



<図>診断のアルゴリズム

TMAの徴候を認めた場合、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを除外し、aHUSの臨床的診断に至る。ただし、aHUSと二次性TMAの鑑別はしばしば困難であり、治療の経過によって診断の再検討が必要となることがある。

#1 THBD、DGKE異常によるものを含む
#2 抗H因子抗体陽性例では考慮される
#3 その他のTMAを含む

項目	French Score	PLASMIC Score
血小板数	<3万/ μ l (+1)	<3万/ μ l (+1)
血清クレアチニン値	<2.26 mg/dL (+1)	<2.0 mg/dL (+1)
溶血所見 間接ビリルビン>2 mg/dl または網状赤血球>2.5% またはハプトグロビン測定感度以下	※	+ 1
活動性悪性腫瘍がない	※	+ 1
臓器または幹細胞移植歴がない	※	+ 1
INR < 1.5	※	+ 1
MCV < 90fL	該当項目なし	+ 1
ADAMTS13活性が10% 以下である確率	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0-4% 5: 5-24% 6-7: 62-82%

※French Scoreでは、溶血と破碎赤血球を含む微小血管症性溶血性貧血患者を定義し、がん、移植、播種性血管内凝固症候群の既往歴や臨床的証拠がないことを前提としている。

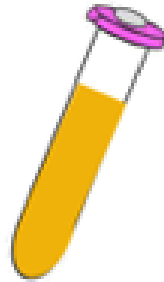
J Thromb Haemost. 2020;18:2486–2495. より改編

ヒツジ赤血球溶血試験

Bufferで希釈した
クエン酸血漿



未感作
ヒツジ赤血球



溶血反応
(吸光度414nm)

	日本	Global registry	イタリア	フランス	アメリカ	韓国
aHUS患者数	118	851	273	214	144	117
性別（男性比）	64 %	45.0%	51.0 %	41.6 %	-	48.7%
家族歴	25 %	15.6%	29 %	14 %	-	-
補体関連遺伝子 病的バリエーション特定率	46.2 %*	104/267(39.0%)	48.0 %	60.2 %	45.8 %	35.0 %
遺伝子別症例数						
CFH	10 (9.6 %)	100/482(20.7%)	65(23.8 %)	59 (27.6 %)	39 (27.1 %)	20(17.1 %)
CFI	0 (0.0 %)	26/406(6.4%)	10(3.7 %)	18 (8.4 %)	12 (8.3 %)	2(1.7 %)
MCP	5 (4.8 %)	37/395(9.4%)	18(6.6 %)	20 (9.3 %)	7 (4.9 %)	9(7.7 %)
C3	32 (30.8 %)	21/331(6.3%)	12(4.4 %)	18 (8.4 %)	3 (2.1 %)	4(3.4 %)
C3 I1157T	24(23.1 %)	-	-	-	-	-
CFB	0 (0.0 %)	4/275(1.5%)	1(0.3 %)	4 (1.9 %)	6 (4.2 %)	4(3.4 %)
THBD	0(0.0 %)	-	13(4.8 %)	0	4 (2.8 %)	8(6.8 %)
DGKE	1 (1.0 %)	-	-	-	-	1(0.9 %)
抗H因子抗体陽性	20(19.2 %)	86/402(21.4%)	8(2.9 %)	14 (6.5 %)	-	15(12.8 %)

Japan : Clinical and Experimental Nephrology (2018) 22:1088–1099
Global registry : Kidney International Volume 94, Issue 2, August 2018, Pages 408-418
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.
Korea : Thrombosis ResearchVol 194, Oct; 2020,45-53

* 割合算出時には、遺伝学的検査を実施した104名を分母とした。

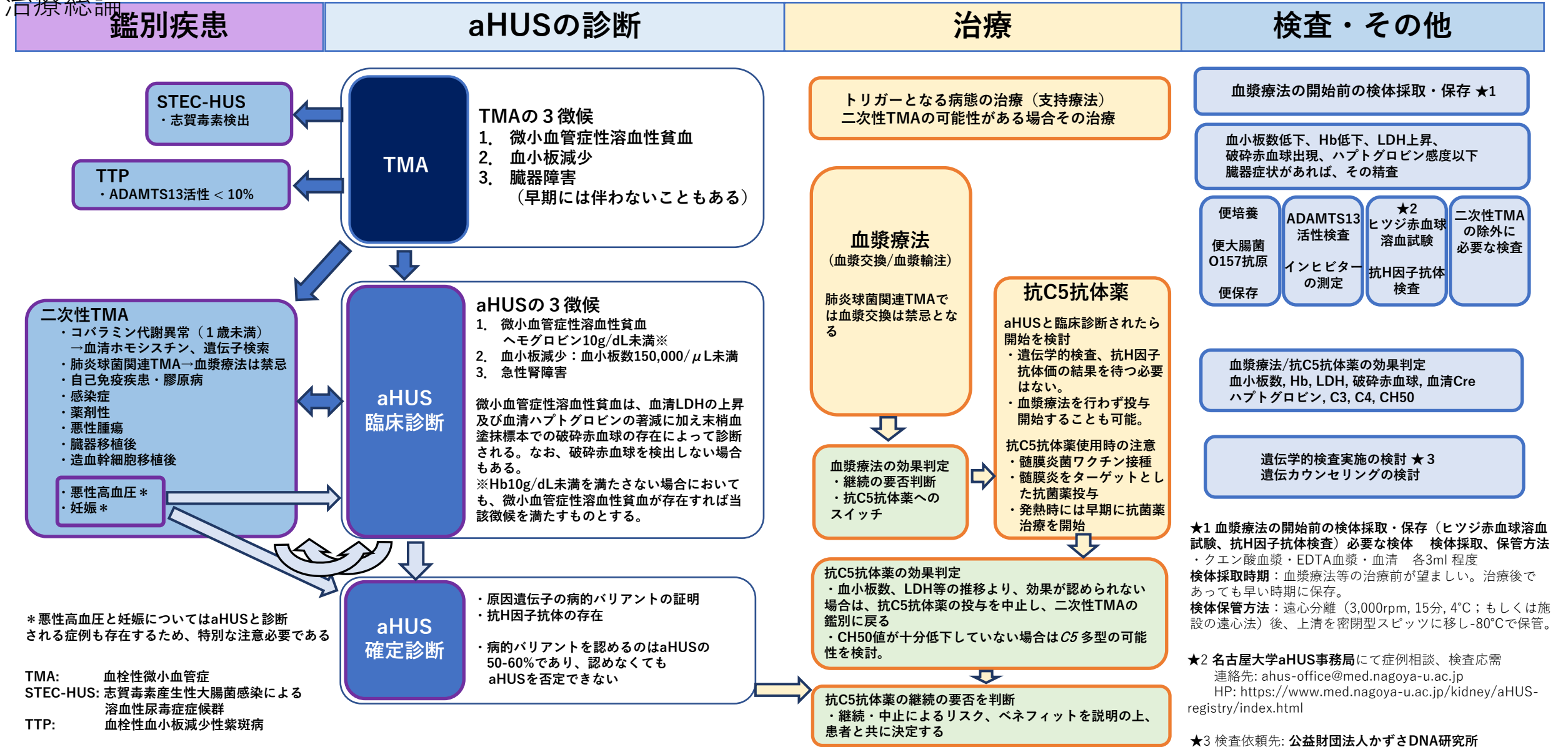
PEDIATRICS INTERNATIONAL Vol 57, Issue3June; 2015 431-438

3-1 <表2> 病的遺伝子バリエーションごとの特徴

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	<i>CFH</i>	・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%
	<i>CFH/CFHR hybrid</i>	・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%
	<i>CFI</i>	・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%
	<i>MCP</i>	・MCPの発現減少 ・C3bの結合やco-factor活性の阻害	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	<i>C3</i>	・CFIを介するC3b不活化を抑制 ・C3 convertase活性化	寛解率:40~50%	死亡またはESRD:60%※	40~50%
	<i>CFB</i>	・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	<i>THBD</i>	・co-factor活性の阻害 ・TAFIの活性化減弱	寛解率:60%	死亡またはESRD:60%	再発報告有り
	<i>DGKE</i>	・血栓形成因子と血小板活性化の増強	不明	20歳までにESRD	再発率低い
	<i>PLG*</i>	・線溶活性減弱	不明	不明	不明
その他	<i>INF2*</i>	・不明	不明	不明	不明
	<i>VTN*</i>	・VTNが有する補体活性化、凝固・線溶、細胞接着などの機能障害	不明	不明	不明

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

PLG: Plasminogen、*INF2*: inverted formin 2、TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor、*VTN*: vitronectin
※本邦でのCFH・C3変異の予後は比較的良好である
* 補体関連TMAの原因と確定はしていない。



*悪性高血圧と妊娠についてはaHUSと診断される症例も存在するため、特別な注意が必要である

TMA: 血栓性微小血管症
STEC-HUS: 志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群
TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病

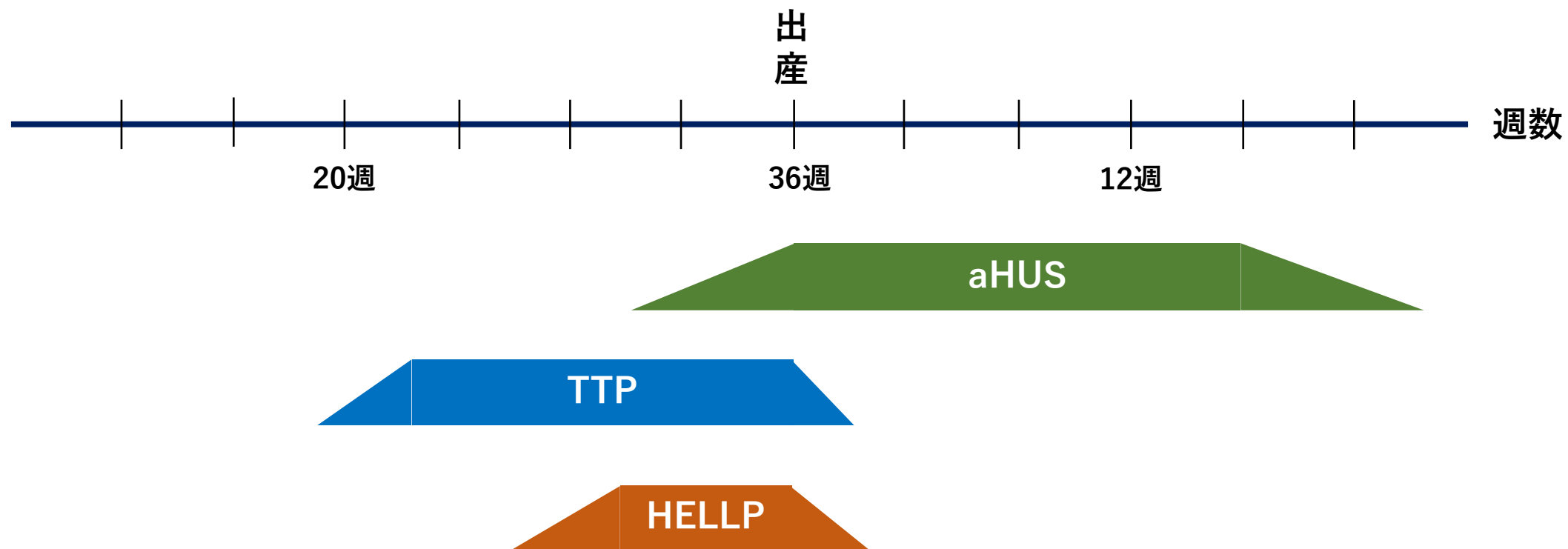
★1 血漿療法の開始前の検体採取・保存 (ヒツジ赤血球溶血試験、抗H因子抗体検査) 必要な検体 検体採取、保管方法
・クエン酸血漿・EDTA血漿・血清 各3ml 程度
検体採取時期: 血漿療法等の治療前が望ましい。治療後であっても早い時期に保存。
検体保管方法: 遠心分離 (3,000rpm, 15分, 4°C; もしくは施設の遠心法) 後、上清を密閉型スピッツに移し-80°Cで保管。

★2 名古屋大学aHUS事務局にて症例相談、検査応需
連絡先: ahus-office@med.nagoya-u.ac.jp
HP: <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/aHUS-registry/index.html>

★3 検査依頼先: 公益財団法人かずさDNA研究所
https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html

注) 抗H因子抗体陽性例に対しても抗C5抗体薬は有用である。免疫抑制療法の位置づけについては一定の見解がないため、フローチャート図には含めていない。

研究デザイン		論文	対象	治療内容	エンドポイント	血小板正常化	末期腎不全	髄膜炎菌感染	死亡
介入研究	第II相 臨床試験	NEJM. 2013 Jun6;368(23):2169-81.	成人	エクリズマブ	26w	82%	5.9% (1/17)	0	0
		Am J Kidney Dis. 2016 Jul;68(1):84-93.	成人	エクリズマブ	26w	98%	9.8% (4/41)	4.9% (2/41)	0
		Kidney Int. 2016 Mar;89(3):701-11.	小児	エクリズマブ	26w	95%	9.1% (2/22)	0	0
	第III相 臨床試験	Kidney Int. 2020 Jun;97(6):1287-1296.	成人	ラブリズマブ	26w	83.9%	21.4% (12/56)	0	6.8% (4/58)
		Kidney Int. 2021 Jul;100(1):225-237.	小児	ラブリズマブ	26w	94.4%	5.6% (1/18)	0	0
観察研究	市販後調査研究	Nephrol Dial Transplant (2022) 0: 1– 11	小児(本邦)	エクリズマブ	180 days	92%	12.5% (5/40)	2.5% (1/40)	10.8% (3/27)
		Clin Exp Nephrol. 2019 Jan;23(1):65-75.	成人(本邦)	エクズマブ	180 days	71%	30.4% (24/79)	0	11.9% (4/33)
	レジストリデータ研究 (エクリズマブ登場前)	CJASN October 2010, 5 (10) 1844-1859	小児・成人区別 なし	血漿交換	3 years*	N/A	27.3% (72/264)	N/A	3.8% (10/264)



<図> 妊娠・周産期における、aHUS, TTP, HELLP症候群の好発時期
Fakhouri F, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21(5):859-867.から改編