

大浦 雅博 別宮 浩文 石橋 直子
原 朋子 尾崎 敬治 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

症例は58歳男性。下腿の点状出血，血小板減少にて当科へ紹介された。精査予定したが，約2週間の経過で急激な腎障害の進行，浮腫，蛋白尿，出血斑の増悪を認めた。入院の上，mPSL投与を行ったが腎障害は進行，血液透析を要し，意識レベル低下などの中枢神経症状も疑われた。微少血管症性溶血性貧血も認めており，診断基準より非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）と診断した。

血漿交換には一時的に反応するも改善には至らず，エクリズマブを投与した。溶血所見や血小板数，腎障害，浮腫の改善が徐々にみられ，約2ヶ月の経過で回復した。

aHUSは，その予後は急性期における死亡率は10-15%とされ，約半数は高度の腎不全に至るとされる。本例では，血漿交換に抵抗性であったがエクリズマブの投与により腎機能および予後の改善を認めた。原因不明のTMAをみた場合，本症を積極的に疑い早期のエクリズマブ投与を検討する必要があると思われる。

キーワード：非典型溶血性尿毒症症候群，エクリズマブ，TMA

はじめに

非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic-uremic syndrome：aHUS）は補体調節因子の異常による血栓性微小血管障害（TMA）である。その予後は，急性期における死亡率が10-15%とされ，約半数は高度の腎不全に至るとされる¹⁾。aHUSの治療として，補体C5に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブが本邦でも2013年9月に承認された。日本人に対するエクリズマブの使用経験は未だ少なく，効果や有害事象に関して今後の症例蓄積が必要と考え，自験例を報告する。

症 例

患 者：59歳 男性

主 訴：血小板減少，下腿の点状出血

現病歴：49歳時に脳梗塞で当院脳神経科入院歴あり，同科にてフォローされていた。平成26年4月初旬に顔面の浮腫が生じ，次第に増強するため近医を受診した。その際の尿検査にて蛋白尿を指摘され，薬剤性の

ものも疑われ当院脳神経科を受診し，下腿の点状出血と血小板減少を認めたため，当科へ紹介された。

既往歴：脳梗塞（49歳）

家族歴：腎障害の家族歴なし

現 症：身長164cm，体重74.5kg，体温36.3℃，血圧167/94mmHg，脈拍56/分，SpO₂ 98%

意識清明，結膜貧血・黄疸なし，顔面浮腫調，口腔内粘膜出血なし，心雑音聴取しない，呼吸音清。腹部平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音聴取，肝・脾触知せず。体幹に紫斑，点状出血などなし，下腿浮腫軽度，両側下腿に点状出血散在

検査所見

初診時の検査所見を表1に示す。血小板は3.3万/ μ lと減少しており，破碎赤血球を0.8/200個認めていた。貧血はみられていなかった。低蛋白血症と尿蛋白，尿潜血を認めるが，クレアチニンは上昇していなかった。

2週後に当科を再診した時点の検査所見を表2に示す。2週間前と比較して貧血の進行および破碎赤血球の増加，LDHの上昇などを認めており溶血性貧血が示唆された。血小板は2.0万/ μ lとさらに減少してお

表 1 初診時検査所見

末梢血		血液生化学		免疫炎症	
Hb	12.3 g/dl	AST	24 U/L	CRP	0.08 mg/dl
RBC	359×10 ⁴ /μl	ALT	15 U/L		
Ht	35.0 %	LDH	313 U/L	凝固系	
WBC	4,690 /μl	ALP	348 U/L	PT%	78 %
Neut	62.0 %	T-Bil	1.2 mg/dl	PT-INR	1.11
Eosino	1.0 %	TP	5.7 g/dl	APTT	35.2 s
Baso	0.0 %	Alb	3.6 g/dl	D dimer	1.6 μg/ml
Mono	7.0 %	BUN	19 mg/dl		
Lymph	24.0 %	Cre	0.93 mg/dl	尿検査	
Plt	3.3×10 ⁴ /μl	eGFR	65	尿蛋白	(3+)
MCV	97.5 fl	UA	7.9 mg/dl	尿蛋白定量	over
MCH	34.3 pg	Na	144 mEq/L	尿糖	(-)
MCHC	35.1 g/dl	K	4.4 mEq/ml	尿潜血	(2+)
破碎赤血球	0.8/200	PPG	84 mg/dl	尿赤血球	10-19 /視野
Ret	2.9 %				
IPF	15.8 %				

表 2 再診時検査所見

末梢血		血液生化学		免疫炎症	
Hb	10.6 g/dl	AST	22 U/L	CRP	4.43 mg/dl
RBC	319×10 ⁴ /μl	ALT	10 U/L		
Ht	30.6 %	LDH	400 U/L	凝固系	
WBC	5,340 /μl	ALP	308 U/L	PT%	70 %
Neut	76.0 %	T-Bil	1.4 mg/dl	PT-INR	1.16
Eosino	1.0 %	ChE	178 U/L	APTT	37.5 s
Baso	0.0 %	Alb	2.9 mg/dl	ATIII 活性	62 %
Mono	6.0 %	BUN	27 mg/dl	D dimer	2.4 μg/ml
Lymph	14.0 %	Cre	1.35 mg/dl		
Plt	2.0×10 ⁴ /μl	eGFR	44	尿検査	
MCV	95.9 fl	UA	8.5 mg/dl	尿蛋白	(3+)
MCH	33.2 pg	Na	141 mEq/L	尿蛋白定量	over
MCHC	34.6 g/dl	K	4.2 mEq/ml	尿糖	(±)
破碎赤血球	1.2/200			尿潜血	(2+)
Ret	3.1 %			尿赤血球	20-29 /視野
IPF	14.5 %				

り、クレアチニンおよび尿酸の上昇、尿蛋白、尿潜血の持続がみられ腎機能障害の進行も認められた。

臨床経過

腎障害の急激な進行が認められたため入院加療の方

針とした。精査を進めながら当初 ITP と急速進行性糸球体腎炎の合併の可能性なども考え、mPSL125mg/day にて加療を開始した。しかし、ステロイドに対して反応せず浮腫は増強し体重は 5 kg 増加、クレアチニンは 3.14 まで上昇し、意識障害も出現した。

破碎赤血球の存在や進行する腎機能障害から HUS/

TTP, 自己免疫疾患などを疑い各種検査を提出した(表3)。その結果, 溶血を示唆するハプトグロビンの低下を認める他, 各種自己抗体やADAMTS13活性およびADAMTS13インヒビターなどに異常を認めず, 志賀毒素産生大腸菌も検出されず, 血液培養も陰性であった。これらの結果からは, 感染症によるDICや血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), HUS, 自己免疫疾患などは否定的と考えられた。

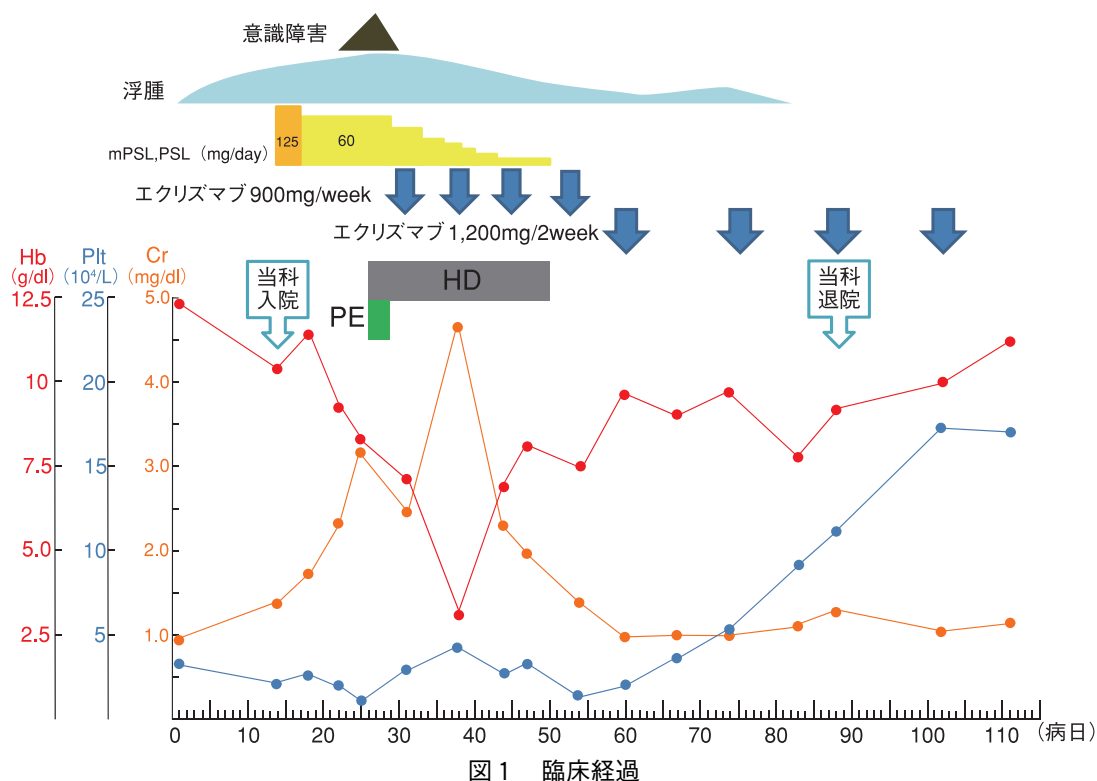
表3 外注検査等結果

自己抗体		TTP関連	
PA-IgG	87	vWF	244 %
ループスアンチコアグulant	1.14	ADAMTS13活性	62.4 %
抗カルジオリピン抗体	1.8 U/ml	ADAMTS13インヒビター	陰性
抗核抗体	40 倍		
PR3-ANCA	1.0< U/ml	溶血マーカー	
MPO-ANCA	1.0< U/ml	ハプトグロビン	8.0 mg/dl
CH50	39 U/ml		
C3	110 mg/dl	細菌学的検査	
C4	23.9 mg/dl	血液培養	陰性
C1q	1.5≤ μg/dl	STEC培養	陰性

微小血管症性溶血性貧血, 血小板減少, 急性腎障害の3徴を満たしており, TTP および志賀毒素に関連するHUSが否定できたため, 診断基準²⁾よりaHUSと診断した。

臨床経過を図1に示す。腎機能の悪化および意識障害に対して, 血液透析および血漿交換を第26病日から導入した。血漿交換直後は腎機能の改善と意識障害の改善を認めたがすぐに症状は再燃し, 血漿交換の効果は限定的であると考えられた。また, FDL カテーテル挿入部からの出血により巨大血腫を形成するなど, 出血傾向も強くブラッドアクセスの確保も困難であった。

aHUSと診断でき, 血漿交換に抵抗性と判断したことから, 第31病日より補体C5に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブを900mg/週で投与開始した。本薬剤に多いとされる頭痛や嘔気, 下痢などは認めず, 明らかな有害事象はみられなかった。投与開始後, 腎機能は徐々に改善を示し, 第49病日には透析を離脱できた。腎機能の再度の悪化を認めず第60病日より1,200mg/2週での維持投与へ移行した。このころより血小板や貧血の改善も認められるようになり, 血小板は11.2万/μlまで改善し, Hbも8.9g/dlまで改善した。全身状態も改善し, 第72病日に退院の運びとなった。



退院後も腎機能および貧血は改善を続け、現在も外来にて維持投与を継続しており退院から1年以上が経過したが、蛋白尿などは認められなくなり、腎機能・貧血ともに正常化している。

考 察

aHUSは、志賀毒素によるHUSとTTP以外のTMAで微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を3主徴とする疾患と定義される²⁾。その原因として補体制御因子の異常があり、これにより補体第2経路が活性化されることで発症すると考えられている³⁾。本症例においても、初診時の検査ではC3, C4ともに異常を認めていないが、病状進行後に再検した時点ではC3のみの低下を認めており補体第2経路の活性化が疑われる。

遺伝子異常としては、complement factor H (CFH)の異常が最も多いとされる³⁾。本症例においては、CFHの機能検査である羊赤血球溶血試験⁴⁾では異常を認めず、CFH関連の異常は否定的と考えられた。CFHに対する自己抗体によるaHUSの発症も報告されており^{5), 6)}、この自己抗体の制御に関連するとされるCFHR1/3蛋白の発現低下を認めていたため、抗体についても調べたが陰性であった。また、CFHR1/3遺伝子のMLPA解析では正常アレルであった。正常アレルにも関わらず、CFHR1/3蛋白の発現低下がありaHUSを発症していることは興味深い。また、他のC3やmembrane cofactor protein, thrombomodulinなどの原因とされる因子に関する遺伝子検索も考慮される。

aHUSの治療に関して、本邦のガイドライン⁷⁾では、aHUSと診断された症例においては血漿輸注、血漿交換を速やかに導入し、これらの治療に抵抗性の症例、および血漿交換のためのブラッドアクセス確保困難例などに対してエクリズマブを投与することが推奨されている。本例においても初めに血漿交換を行っているがその効果が限定的であり、高度の出血傾向によりブラッドアクセスの確保が困難であったためエクリズマブの良い適応であったと考えられる。

本症例のようにaHUSに対するエクリズマブでの治療は非常に有効である。原因不明のTMAに遭遇した場合、TTPと志賀毒素によるHUSが除外できればaHUSを積極的に疑いエクリズマブの早期投与を検討する必要があると思われる。

しかし、いくつかの問題点が挙げられる。まず、この薬剤がC5に対するモノクローナル抗体であるため、補体経路を阻害し莢膜形成菌への感受性が高まるという問題点がある。感染のリスクを軽減する目的で投与前までに髄膜炎菌ワクチンを接種しておくことが推奨されるが、aHUS患者では全身状態として投与可能な状態にある例は少ないと考えられ、感染に対するマネージメントが課題である。本症例では、髄膜炎菌ワクチンを接種するまではLVFXでの予防投与を行っていた。また、この薬剤が非常に高価であるということも大きな問題点となり得る。

また、寛解後の維持投与に関しても継続期間や中断の可否に関してのエビデンスが少ない状態である。これらの問題点からも、今後の症例の蓄積とエクリズマブ投与に関する明確な基準の制定が望まれるところである。

謝 辞

factorHの活性およびCFHR1/3蛋白発現量の解析に関しては、東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 吉田瑤子先生に行っていただきました。

また、CFHR1/3領域の遺伝子変異に関しては佐賀大学医学部小児科 大塚泰史先生に解析いただいております。

この場をお借りして御礼申し上げます。

文 献

- 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: 1844-59
- 2) 香美祥二, 岡田浩一, 要伸也, 他: 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準. 日腎会誌 2013; 55: 91-3
- 3) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361: 1676-87
- 4) 藤村吉博, 吉田瑤子, 範新萍, 他: 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). 臨床血液 2013; 54: 1897-906
- 5) Jozsi M, Licht C, Strobel S, et al: Factor H

autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. Blood 2008 ; 111 : 1512-4

6) Zipfel PF, Mache C, Muller D, et al: DEAP-HUS: deficiency of CFHR plasma proteins and

autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2010 ; 25 : 2009-19

7) 五十嵐隆: 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン, 東京: 東京医学社 2014

A case of atypical hemolytic-uremic syndrome successfully treated with eculizumab

Masahiro OURA, Hirohumi BEKKU, Naoko ISHIBASHI,
Tomoko HARA, Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

A 58-year-old man presented at our hospital with petechiae of the lower leg and thrombocytopenia. Edema, proteinuria, and petechiae progressed rapidly, and the patient's serum creatinine level increased from 0.93 to 1.35 over a period of approximately 2 weeks. We suspected rapidly progressing glomerulonephritis, and therefore initiated administration of 125 mg methylprednisolone; however, renal failure progressed and the patient required hemodialysis. Decreasing level of consciousness was also present. Laboratory findings suggested the presence of thrombotic microangiopathy. Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) was diagnosed according to diagnostic criteria.

Plasma exchange was ineffective; thus, administration of eculizumab was initiated. Edema, renal function, and thrombocytopenia improved gradually over a period of approximately 2 months. At present, the patient is undergoing maintenance therapy.

The clinical prognosis of aHUS is poor. There is a 10-25% likelihood of mortality, and 50% of survivors progress to end-stage renal disease. In this case, renal function and clinical outcomes improved with administration of eculizumab. On observation of unidentified thrombotic microangiopathy, aHUS should be suspected and early administration of eculizumab considered.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab, TMA (thrombotic microangiopathy)

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21:64-68, 2016
