

109 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植などによる2次性TMAを除外したものとして、非典型(atypical,a)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会によるaHUSの診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」としているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常によるaHUSのみに対してであり、注意を要する。

2. 原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常はaHUS患者の約70%で見つかり、欧米ではH因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦ではC3の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の1つとして報告されている。

3. 症状

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

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある。これらの血漿療法は1970年代後半から導入され、aHUS患者の死亡率は50%から25%にまで低下した。補体活性化制御因子の異常によるものに対しては、ヒト化抗C5モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗C5モノクローナル抗体を用いるにあたっては付属の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある2～8を除外することが重要である。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満(研究班による)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常などが示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある)
4. 長期の療養
必要(約半数が透析が必要な高度の腎不全に至る)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会および小児科学会関与の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」

研究代表者 奈良県立医科大学 輸血部 教授 藤村 吉博

「日本腎臓学会／日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」

委員長 徳島大学 小児科 教授 香美 祥二

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

病因分類における(1)補体制御異常によるもののうち、Definite、Probable を対象とする。

Definite:

三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

微小血管症性溶血性貧血; Hb10g/dl 未満

血中 Hb 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、末梢血スミア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

血小板減少; PLT 15 万/ μ l 未満

急性腎障害(AKI) ;

小児例:年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍

(血清クレアチニンは、小児腎臓病学会の基準値を用いる。)成人例: AKI の診断基準を用いる

Probable:

急性腎障害(AKI) 、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断:

大腸菌の関与を確認する方法:培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)・

抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断:

従来、TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、その 60~90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%) は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的 5 徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断:

DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば、aHUS の可能性を念頭に置き、

各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

- ・生後 6 か月未満の症例
- ・発症時期が明確でない症例 (潜在性発症例)
- ・HUS の既往がある症例(再発症例)
- ・原因不明の貧血の既往

- ・腎移植後 HUS の再発
- ・HUS の家族歴(食中毒事例は除外する)
- ・下痢や血便を伴わない症例

aHUS (ADAMTS13 * 1 欠損による TTP を除外)の病因分類

(1)補体制御異常:

(ア) 先天性

補体蛋白の遺伝子変異: H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、C3、B 因子、トロンボモジュリン * 2

(イ) 後天性

抗 H 因子抗体などの自己抗体産生 * 3

(2)コバラミン代謝異常症 * 4

(3)感染症*5

(ア) 肺炎球菌

(イ) HIV

(ウ) 百日咳

(エ) インフルエンザ

(オ) 水痘

(4)薬剤性*6

(ア) 抗悪性腫瘍薬

(イ) 免疫抑制薬

(ウ) 抗血小板薬

(5)妊娠関連

(ア) HELLP 症候群

(イ) 子癇

(6)自己免疫疾患・膠原病*7

(ア) SLE

(イ) 抗リン脂質抗体症候群

(7)骨髄移植・臓器移植関連

(8)その他

*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素

*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

*4 発症年齢で考慮: 生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症

*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

*6 原因薬剤の同定

*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

注：以下の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある（２）～（８）を除外すること

<鑑別のための検査>

コバラミン代謝異常症：血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸

感染症：培養、抗体

自己免疫疾患・膠原病：抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 dsDNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血 (Hb 10.0 g/dL未満)
2. 血小板減少 (Plt 15万/ 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. 精神神経症状
5. 心臓障害 (虚血性心疾患、心不全等)
6. 呼吸障害
7. 虚血性腸炎
8. 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、そのほかに高血圧に起因する標的臓器症状を有する)
9. 血漿治療抵抗性
10. 再発例
11. 血漿治療または抗補体抗体治療依存性

軽症 下記以外

中等症 1と2を満たす

重症 1あるいは2を満たし、3～11のいずれかを満たす

AKI 病期 (KDIGO 2013)

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

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

基礎値の実測値がない場合は予測される基礎値で判定

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準

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

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準値