

7 小児科領域 エクリズマブによる aHUS 治療

山田 剛史

新潟大学大学院医歯学総合研究科
小児科学分野

Eculizumab Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Takeshi YAMADA

Division of Pediatrics, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences

要 旨

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体の異常活性化により発症する血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) である。近年 aHUS の病態解明が進み、その病因として次々と補体制御因子の遺伝子異常が発見されている。予後不良の難治性疾患として知られていたが、治療薬として補体 C5 に対するモノクローナル抗体 (エクリズマブ) が承認され、治療法が大きく進歩した。

本稿では、当科で経験した aHUS 症例を提示し、aHUS の病態・治療につき概説する。

キーワード：エクリズマブ、非典型溶血性尿毒症症候群

はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、溶血性貧血、血小板減少、血栓による臓器機能障害を 3 主徴とする病態である。代表的疾患として、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) と血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) が挙げられる。両者は、TMA という共通の病理組織像をもつことから、TTP/HUS という一つの疾患群として扱われていた。

HUS 症状を呈する患者のおよそ 9 割は血性下痢を伴う志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing *Escherichia coli*: STEC) 感染によるもの

(STEC-HUS) だが、残りの約 1 割は下痢を伴わず志賀毒素も検出されないことから、かつては D (diarrhea) (-) HUS と呼ばれた。また、家族性の HUS が報告され、D (-) HUS とあわせて非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS: aHUS) と呼ばれるようになった。近年 aHUS の病態解明が進み、複数の補体制御因子に遺伝子異常があることが判明した¹⁾。一方 TTP の原因が ADAMTS13 酵素欠損であることが判明し、本邦の診療ガイドでは、TMA を、STEC-HUS, TTP, aHUS (補体関連 HUS)、二次性 TMA と分類した²⁾。aHUS の治療は、TTP に準じて血漿療法が行われていたが、効果に乏しく、生命予後、腎予後ともに不良であった。近年治療薬として、補体 C5 に対する

Reprint requests to: Takeshi YAMADA
Division of Pediatrics, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野

山田 剛史

モノクローナル抗体（エクリズマブ）が承認され、予後の改善が期待される。

症 例

症例は生後3か月の女児。入院数日前から1日に1回程度の嘔吐がみられていた。前日から嘔吐が頻回となりぐったりしてきたため近医を受診した。意識障害を認め、血圧測定不能、脈拍も触知せず、心エコーで駆出率20～30%と著明に低下していた。急性心筋炎に伴う心原性ショックが疑われ当院へ救急搬送された。人工呼吸管理、カテコラミンや利尿剤の投与を開始した。血液検査、尿検査（表1）で、貧血、低蛋白血症、腎機能障害、低補体血症、血尿・蛋白尿などを認め、心筋炎に伴う二次性変化だけでは説明できない所見があり、また翌日以降血小板減少がみられ、血液塗抹標本で破碎赤血球を認め、TMAと診断した。aHUSの可能性が高いと判断し、入院翌日から血漿交換を連日（計6回）行い、また乏尿となったためCHDFを4日間併用した。これにより、LDH低下、血小板数上昇がみられ、腎機能も改善した。しかし血漿交換終了1週間後から再びLDH上昇、血小板数低下、貧血進行がみられたため、病勢の再燃と判断してエクリズマブを投与したところ、

血小板数は劇的に上昇し、貧血も徐々に改善した。以後定期的にエクリズマブを投与し再燃を認めていない。後日の遺伝子検査で、補体第二経路の制御因子であるH因子の遺伝子変異が同定され、aHUSと確定診断した。現在発症から1年半が経過し、腎機能はeGFR 90ml/min/1.73m²、尿蛋白0.5～1.0g/gCr程度、心機能については、強心薬や利尿薬を内服しているが、ごく軽度の左室拡張を認めるのみである。精神運動発達は正常である。

aHUSの病態

aHUSは、補体経路の1つである第二経路の異常活性化により血管内皮障害を惹起し、細血管において血栓症をきたす。補体経路のうち、古典経路は抗原抗体反応、レクチン経路は細菌表面の糖鎖抗原が刺激となりカスケードが活性化されるが、第二経路においては活性化のinitiatorは存在せず、C3の自然水解で恒常的に活性化状態にある。これにより異物に対して迅速に対応できるが、活性化が不適切に生じると宿主自身の細胞障害をきたすため、複数の因子が種々の段階で補体活性化を制御している。この補体制御機構が何らかの原因で破綻すると、補体系の活性化が進行し、最終的にはC5bとC6～C9から成る膜侵襲複合体

表1 入院時検査所見

血液検査所見									
WBC	6850 / μL	AST	316 IU/L	TP	3.9 g/dL	Na	144 mEq/L	CRP	0.03 mg/dL
RBC	178 万 / μL	ALT	63 IU/L	Alb	1.9 g/dL	K	6.2 mEq/L	C3	34.5 mg/dL
Hb	5.3 g/dL	LDH	2189 IU/L	BUN	41 mg/dL	Cl	109 mEq/L	C4	8.0 mg/dL
Ht	18.5 %	T-Bil	0.6 mg/dL	Cr	2.42 mg/dL	Ca	7.6 mg/dL	CH50	30 U/mL
Plt	15.9 万 / μL	CK	805 IU/L	UA	19.3 mg/dL	IP	9.9 mg/dL		
		CK-MB	529 IU/L						
尿検査所見									
蛋白	3+	沈査		蛋白	683 mg/dL				
糖	2+	RBC	5-9/HPF	Cr	19 mg/dL				
潜血	3+	WBC	1-4/HPF	β 2MG	24729 μg/L				

(membrane attack complex: MAC) が形成され、血管内皮障害をきたし aHUS を発症する。aHUS の原因には、こうした制御因子の機能喪失変異の他に、活性化因子の機能獲得変異もある。また、制御因子に対する自己抗体 (抗 H 因子抗体) により発症するケースも 10 ~ 20 % でみられる³⁾。

aHUS の診断²⁾

下記の 3 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 10g/dL 未満
- ②血小板減少：血小板 15 万/ μ L 未満
- ③急性腎障害：AKI の診断基準を用いる
(小児では年齢・性別による血清 Cr 値の 1.5 倍以上)

確定診断には原因遺伝子検査や抗 H 因子抗体の解析が必要である。既知の遺伝子変異がみつからない患者も 4 割程度存在するため、遺伝子変異が無くとも aHUS を否定できない。なお、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 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科) で、溶血試験、抗 H 因子抗体検査、遺伝子検査を受け付けている。

エクリズマブによる治療

aHUS の治療は長らく血漿療法が中心であった。その効果としては、異常な補体関連蛋白や抗 H 因子抗体を除去し、正常補体関連蛋白を補充することにある。それに対してエクリズマブは、補体 C5 に対するヒト型遺伝子組換えモノクローナル抗体製剤で、C5 に結合することにより C5a と C5b への開裂を抑制し、引き続いて生じる C5b-9 の形成を阻害する。これにより、補体制御異常の原因如何に関わらず、補体の終末経路の活性化を抑制し、aHUS 発症の引き金となる血管内皮細胞障害

を抑えることができる。エクリズマブは、元々は発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として開発されたが、2011 年に米国で、2013 年には本邦でその適応症に aHUS が追加された。

エクリズマブ投与に際しては、髄膜炎菌感染症のリスク増大が指摘されており、ワクチン接種が義務づけられている。肺炎球菌やインフルエンザ桿菌のリスク増大も報告されており、ワクチンの接種状況を確認する必要がある。

エクリズマブで寛解にいたった場合、エクリズマブをいつまで投与するかについては十分なコンセンサスが無い。2 週間毎の投与が必要である点や高額な薬剤費の負担等、易感染性の問題とあわせ課題も残る。

エクリズマブの今後の展望

エクリズマブは現在様々な領域で臨床応用されつつある。神経疾患では、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギランバレー症候群などの自己免疫性神経疾患に対する有効性が報告され⁴⁾⁵⁾、現在治療が進行している。腎領域では、C3 腎症に対する治療⁶⁾、腎移植における急性抗体関連拒絶反応の治療または予防⁷⁾ に、エクリズマブ投与が試みられている。今後、補体が関与する病態において治療選択肢の一つになっていくことが期待される。

おわりに

aHUS に対するエクリズマブ治療を中心に概説した。aHUS は診断が非常に難しい疾患であるが、本邦でも日本腎臓学会および日本小児科学会から、「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド 2015」が公開され、本疾患に対する理解度が深まることが期待される。適切な診断のもと、適切な治療が早期に行われることが求められる一方で、エクリズマブの使用に伴う問題点を認識し、その適正使用が望まれる。

文 献

- 1) George JN and Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371: 654 - 666, 2014.
 - 2) 香美祥二：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. *日腎会誌* 58: 62 - 75, 2016.
 - 3) Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, Rosales A, Giner T, Cortina G, Haindl CJ, Petzelberger B, Pawlik M, Jeller V, Vester U, Gadner B, van Husen M, Moritz ML, Würzner R, Jungraithmayr T; German - Austrian HUS Study Group: Complement factor H - related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 407 - 415, 2013.
 - 4) Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, O'Toole O and Wingerchuk DM: Eculizumab in AQP4 - IgG - positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open - label pilot study. *Lancet Neurol* 12: 554 - 562, 2013.
 - 5) Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, Mellion ML, Benatar MG, Farrugia ME, Wang JJ, Malhotra SS, Kissel JT; MG Study Group: A randomized, double - blind, placebo - controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 48: 76 - 84, 2013.
 - 6) Barbour TD, Pickering MC and Cook HT: Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1685 - 1693, 2013.
 - 7) Barnett AN, Asgari E, Chowdhury P, Sacks SH, Dorling A and Mamode N: The use of eculizumab in renal transplantation. *Clin Transplant* 27: E216 - 229, 2013.
-