

(3) 血液・凝固系疾患分野

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

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徴候とし、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を除外したものが、非典型(atypical)溶血性尿毒症症候群(aHUS)と呼ばれ、多くが遺伝子異常によるものと考えられている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、非典型溶血性尿毒症症候群では致死率が約25%と予後が非常に悪い。

2. 疫学

海外では、非典型溶血性尿毒症症候群は毎年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。近年、本邦においても様々な遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群が報告されているが、全国レベルでの発症数、原因遺伝子頻度、予後に関しては不明である。

3. 原因

1998年に補体調節蛋白の遺伝子異常が原因として報告されてから、様々な遺伝子異常が報告されている。2014年現在で、H因子、CFHR1/3、MCP、I因子、B因子、C3、トロンボモジュリン、DGKEなどの補体系・凝固系の遺伝子異常によるaHUSが報告されている。しかし約3割の患者の原因遺伝子は判明していない。患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析や、遺伝子解析で診断されている。

4. 症状

典型溶血性尿毒症症候群(HUS)と同様に、1. 溶血性貧血 (破碎赤血球を伴う貧血でHb 10 g/dL未満)、2. 血小板減少 (血小板数15万/ μ L未満)、3. 急性腎障害 (血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上)が3徴である。HUSとは異なり、O157などの志賀毒素産生大腸菌感染は認められない。これ以外に中枢神経症状、心臓障害、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器症状を呈する。

5. 合併症

非典型溶血性尿毒症症候群は全体で約半数が末期腎不全に陥り、血液透析、腹膜透析、腎移植が必要となる。1970年代後半から非典型溶血性尿毒症症候群に対して血漿交換や血漿輸注などの血漿療法が導入され、死亡率は50%から25%にまで低下はしたものの、依然として予後不良の疾患である。また長期血漿交換による合併症も多い。

6. 治療法

非典型溶血性尿毒症症候群と診断されれば、血漿交換・血漿輸注療法が行われ、唯一の治療であった。非典型溶血性尿毒症症候群に対して、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2013年9月に本邦でも保険適応となり、治療効果が期待されている。

7. 研究班

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究班