

多施設合同ジャーナルクラブ

成人集中治療領域における  
Atypical HUS の標準的ケアについての  
エキスパート・ステートメント

2017年10月31日

練馬光が丘病院 総合診療科

PGY-4 三高 隼人

# Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome



*Elie Azoulay, MD, PhD; Paul Knoebl, MD; José Garnacho-Montero, MD, PhD; Katerina Rusinova, MD, PhD; Gennadii Galstian, MD, PhD; Philippe Eggimann, MD, PhD; Fekri Abroug, MD, PhD; Dominique Benoit, MD, PhD; Michael von Bergwelt-Baildon, MD, PhD; Julia Wendon, MD; and Marie Scully, MD*

**CHEST 2017; 152(2):424–434.**

# この総説の目的

集中治療領域における  
成人aHUS患者の診断・治療について、  
現在利用可能なデータを要約すること。

※ICUにおけるaHUSの診断・治療についてコンセンサスはなく、  
他領域（血液内科、腎臓内科）のデータ・推奨を参考にした。

# Thrombotic Microangiopathy (TMA) とは？

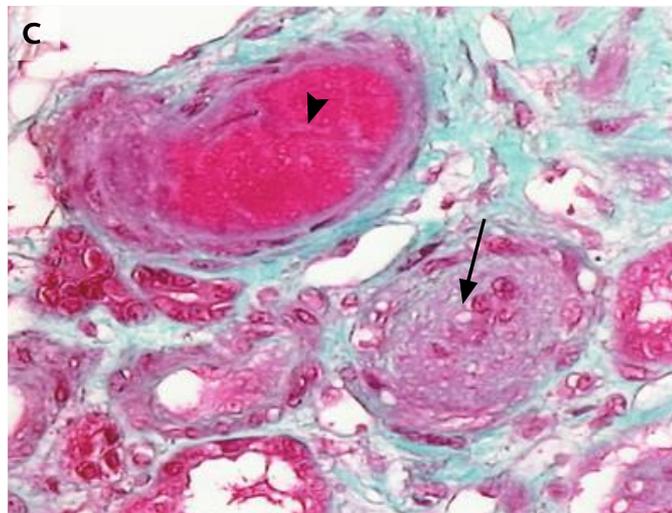
臨床的には、

- 微小血管症性溶血性貧血
- 血小板減少
- 微小血栓による臓器障害

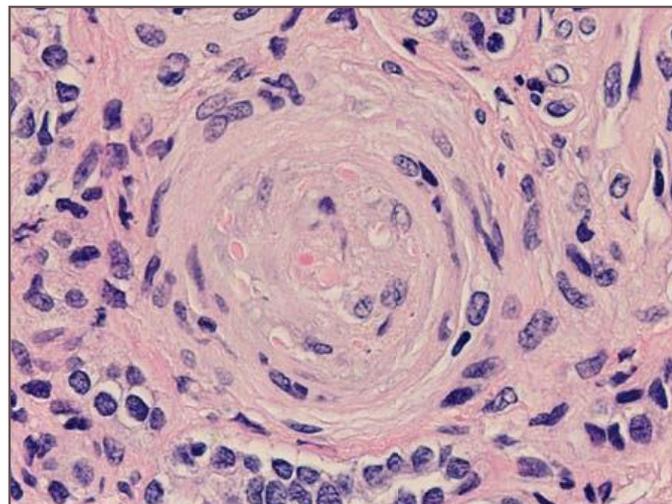
病理学的には、

血管内皮と血管壁の障害に  
にともなう細動脈、毛細血管  
の血栓症

を特徴とする症候群である。



N Engl J Med. 2009;361:1676-87. から引用(↑)



N Engl J Med 2014;371:654-66. から引用 (↑)

# TMAの分類の概念図

日腎会誌 2016;58(2):62-75.

TMA			
STEC- HUS	TTP	Atypical HUS (補体関連)	二次性TMA
			代謝関連 薬剤 感染 妊娠 疾患 移植

STEC: Shiga toxin-producing *E.coli*

# Atypical HUSの疫学\*

\*血栓止血誌 2014; 25(6): 697-705.

- 国内の正確な患者数は不明。
- 欧州における発症頻度が100万人に約2人であることから†、国内の患者数は約200名と推定される。

†Am J Med 126: 200-209, 2013.

- 性差はない。発症年齢は小児から成人まで幅広い。
- 補体制御因子の遺伝子異常を約50%に認めるが、遺伝子異常をもつ個体の約30%のみ発症することから、遺伝子の複合異常または感染症などの環境因子が発症に必要と考えられている。

# Atypical HUSの病態生理

N Engl J Med. 2009;361(17):1676-1687., 血栓止血誌 2014; 25(6): 697-705.

補体経路の  
異常な活性化  
↓  
血管内皮が損傷  
↓  
細血管で血栓を生じる

約50%の症例で  
補体制御因子の  
遺伝子変異または  
H因子に対する  
自己抗体を認める

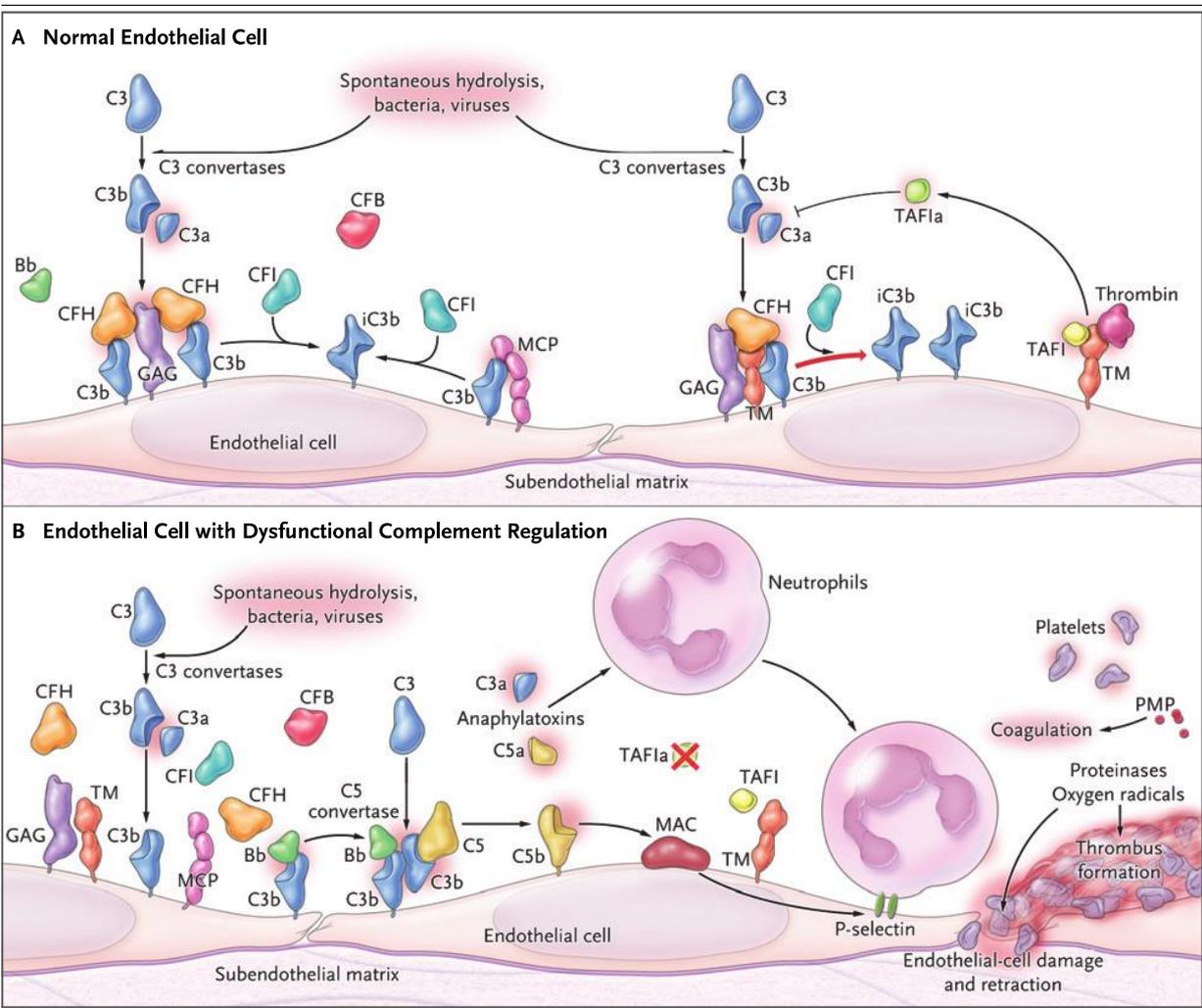
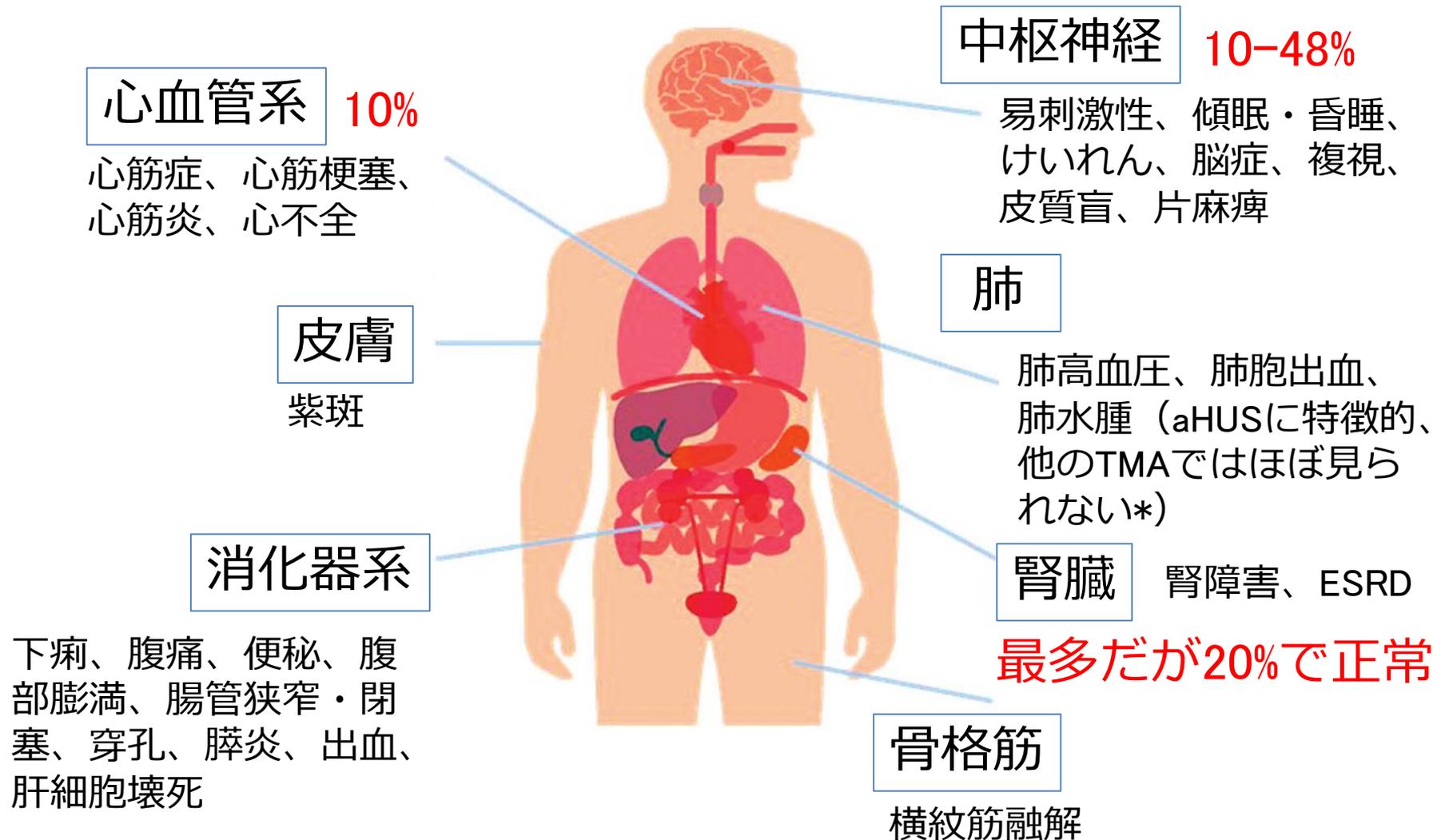


Figure 2. Model for the Mechanisms Leading from Impaired Regulation of the Alternative Pathway to Thrombotic Microangiopathy.

# aHUSにおける臓器障害

\*Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(10 suppl 17): 1-12.



# 文献レビューの方法

期間	2009年1月～2016年3月
検索	PubMed + その他のインターネット
検索ターム	“atypical haemolytic uraemic syndrome” or “atypical hemolytic uremic syndrome” or “diarrhoea negative haemolytic uraemic syndrome” or “diarrhea negative hemolytic uremic syndrome” or “aHUS” or “D-HUS,”
言語	英語
結果	<ul style="list-style-type: none"><li>• 539本の論文が同定された</li><li>• そのうち56本が関連があるとされた</li></ul>

# TMAの診断

# aHUS診断の タイムライン

TMAを疑う臨床的状況

TMAの確定診断

二次性TMAの除外

外注検査を待ち確定診断

1. 経験的な血漿交換開始
2. 外注検査を含めた検査の提出
3. 血液内科・腎臓内科へコンサルト

## CLINICAL SUSPICION OF TMA\*

### Organ damage (> 1)

### Thrombocytopenia

### Microangiopathic hemolysis

#### GI

Abdominal pain  
Nausea  
Vomiting  
Diarrhea  
Diarrhea with blood

#### CNS

Confusion  
Seizures  
Stroke  
Coma

#### PLT consumption

PLT <  $150 \times 10^9/L$   
or  
PLT reduction > 25%

#### LDH > N.V.

or  
Close to the limit of N.V.  
(if Hb < N.V. check LDH)  
Elevated reticulocytes

#### RENAL

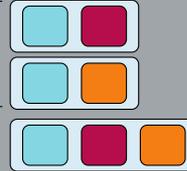
Oligoanuria  
Oedema  
sCr > N.V.  
Proteinuria  
Micro/Macrohematuria

#### OTHER

Fatigue/asthenia  
Purpura/petechiae  
Dyspnoea  
Hypertension  
Fever

If two categories, repeat test after 24 hours

If three categories, move to TMA diagnosis confirmation



## TMA DIAGNOSIS CONFIRMATION

### SCHISTOCYTES

Presence of schistocytes in blood smear (specify % and number/field)

### HAPTOGLOBIN

Reduction < N.V.

### DIRECT ANTIGLOBULIN (COOMBS) TEST

Negative

### COAGULATION

Tests within normal range

Repeat test after 24 hours if both not present

Please consult a hematologist and/or nephrologist where appropriate

## EXCLUDE OTHER CAUSES OF TMA

**DIC:** prothromb in time and aPTT prolonged; fibrinogen low (or low-normal with infection); D-dimers high; antithrombin and protein C low

**Evans syndrome, S. pneumoniae HUS, Autoimmune hemolytic anemia:** Positive Coombs test

**Drug use:** heparin use, alcohol toxicity, ADP-receptor antagonists, GP IIb/IIIa inhibitors, calcineurin inhibitors, mitomycin C, quinine etc.

**Disseminated malignancy/bone marrow carcinosis**

**Organ transplantation, including hematopoietic stem cell transplantation**

**Others\*\***

If symptoms persist after treatment of one of the above mentioned causes of TMA, consider differential diagnosis of aHUS, STEC-HUS or TTP

## TMA DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

ADAMTS13 activity < 10%

TTP

ADAMTS13 activity > 10%

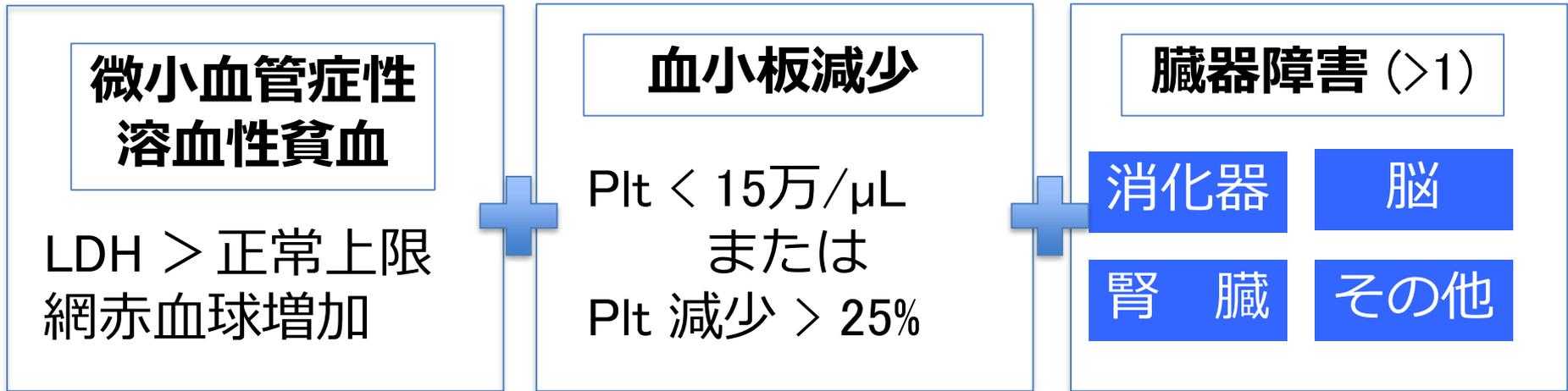
aHUS

Shiga-toxin/EHEC positivity

STEC-HUS

Family history of TMA and/or renal failure supports a diagnosis of aHUS or congenital TTP

# TMAを疑う臨床的状況



消化器	腹痛、嘔吐、下痢、血便
中枢神経	意識障害、けいれん、脳卒中
腎臓	乏尿、浮腫、Cre上昇、蛋白尿、血尿
その他	発熱、倦怠感、呼吸困難、紫斑、高血圧

- 2項目を満たす場合、24時間後に再検査する
- 3項目を満たす場合、TMAの確定診断にすすむ

# TMAの確定診断

微小血管症性  
溶血性貧血

血小板  
減少

臓器  
障害



破砕赤血球

末梢血塗抹で証明（数を記載）

ハプトグロビン

低値

直接クームス試験

陰性

凝固検査

正常範囲内

ともに陰性  
の場合は24  
時間後に再  
検査

→この時点で血液内科医・腎臓内科医にコンサルトする

# TMAの鑑別診断アプローチ

# TMAの鑑別診断

CHEST 2017; 152(2):424-434、血栓止血誌 2014;25(6):697-705. を参考に作成

疾患名	鑑別に有用な病歴・検査
TTP	ADAMTS13活性 < 5% (or 10%)
STEC-HUS	便培養、ベロ毒素（糞便）
atypical HUS	除外診断
DIC/Sepsis	ハプトグロビン正常、PT延長、APTT延長、培養検査
Evans症候群	クームス試験陽性
肺炎球菌性HUS	クームス試験陽性
SLE	抗核抗体
抗リン脂質抗体症候群	抗リン脂質抗体
強皮症	抗核抗体, 抗SCL-70抗体

疾患名（続き）	鑑別に有用な病歴・検査（続き）
ビタミンB12欠乏	ビタミンB12、葉酸
ウイルス感染症	HIV抗体、CMV抗体価、EBV抗体価
妊娠関連（HELLP、前子癇）	妊娠反応
高血圧緊急症	血圧 > 180/120 mmHg
薬剤性TMA	アルコール、ADP受容体阻害薬、GP IIb/IIIa阻害薬、カルシニューリン阻害薬、マイトマイシンC、VEGF阻害薬
薬剤性（HIT）	ヘパリン使用歴、HITスコア
悪性腫瘍関連TMA	全身転移、骨髄癌腫症
移植関連TMA	造血幹細胞、肝臓、肺、心臓移植後

# aHUSの鑑別診断で推奨される検査のリスト

CHEST 2017; 152(2):424-434., Table 1.

網赤血球数	ウイルス (HIV, HBV, HCV, H1N1)
LDH	妊娠反応検査
ハプトグロビン	自己抗体 (抗核抗体、ループスアンチコアグラント、抗リン脂質抗体)
破碎赤血球	便培養、志賀毒素 (糞便もしくはは直腸スワブ)、抗LPS-IgM抗体
血算	ADAMTS13活性
血清クレアチニン	腎生検
血尿・蛋白尿	
クームス試験	
フィブリノゲン、aPTT、PT、D-dimer	
肝酵素	

注：表には記載がないが、血液培養やビタミンB12も鑑別に有用と思われる。

# Atypical HUSの診断方法は？

とくに急性期においては、その他のTMAの原因疾患の除外に基づく臨床診断である。

※補体検査、遺伝子検査が存在するが、非常に特殊な検査であり、結果判明まで数週間～数ヶ月必要とされる（注：日本の場合）

# 補体検査

aHUSの診断に補助的な役割しか果たさない。

- C3低下がaHUS患者の40%で見られる。  
Mol Immunol. 2015;67(1):31-42.
- C4は正常。  
Br J Haematol. 2010;148(1):37-47.
- C3、C4、H因子、I因子、抗H因子抗体などの検査があるが、蛋白の定量では機能喪失変異はわからない。また、補体機能の検査はpre-analytical errorに弱い。

注：日本ではC3, C4のみ一般検査で測定可能

# 遺伝子検査

急性期のマネジメントには利用不可能である。

- 様々な補体関連の遺伝子変異が同定されている（表）。

N Engl J Med. 2009;361(17):1676–1687.

- 30–50%の症例では、既知の遺伝子変異が認められない。

**Table 2.** Genetic Abnormalities and Clinical Outcome in Patients with Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.\*

Gene	Protein Affected	Main Effect	Frequency %	Response to Short-Term Plasma Therapy†	Long-Term Outcome‡	Outcome of Kidney Transplantation
<i>CFH</i>	Factor H	No binding to endothelium	20–30	Rate of remission: 60% (dose and timing dependent)	Rate of death or ESRD: 70–80%	Rate of recurrence: 80–90%§
<i>CFHR1/3</i>	Factor HR1, R3	Anti-factor H antibodies	6	Rate of remission: 70–80% (plasma exchange combined with immunosuppression)	Rate of ESRD: 30–40%	Rate of recurrence: 20%¶
<i>MCP</i>	Membrane cofactor protein	No surface expression	10–15	No definitive indication for therapy	Rate of death or ESRD: <20%	Rate of recurrence: 15–20%¶
<i>CFI</i>	Factor I	Low level or low cofactor activity	4–10	Rate of remission: 30–40%	Rate of death or ESRD: 60–70%	Rate of recurrence: 70–80%§
<i>CFB</i>	Factor B	C3 convertase stabilization	1–2	Rate of remission: 30%	Rate of death or ESRD: 70%	Recurrence in one case
<i>C3</i>	Complement C3	Resistance to C3b inactivation	5–10	Rate of remission: 40–50%	Rate of death or ESRD: 60%	Rate of recurrence: 40–50%
<i>THBD</i>	Thrombomodulin	Reduced C3b inactivation	5	Rate of remission: 60%	Rate of death or ESRD: 60%	Recurrence in one case

Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):554–562.,  
Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10): 1844–1859.

# 本邦におけるaHUS診断の特殊検査について

日腎会誌 2016;58(2):62-75.

## 1. 専門機関

厚生労働科学研究「非典型溶血性尿毒症症候群の全国調査研究班」事務局（東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科）にて、以下の検査を受け付けている。

- 溶血試験
- 抗H因子抗体検査
- 遺伝子検査

## 2. 検体保存

- 凝固採血管で採血したクエン酸血漿
  - EDTA-2K血漿および血清
  - 糞便検体
- それぞれ4本程度

を冷凍保存しておくことが推奨される。

# TMAの原因疾患の 特徴&鑑別方法

# Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

---

- ADAMTS13活性 < 10% で確定診断する。
- 後天性TTPではADAMTS13インヒビターが陽性となる。
- 臨床診断では、aHUSと完全には区別できない。  
ただし、臓器障害にいくつかの特徴がある。
  - ①血管透過性亢進に由来する病態  
(脳浮腫、胸水・心嚢水、肺水腫、腹水) はTTPには稀
- ②血液透析を必要とする腎不全はTTPには稀

Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):565-584.

# ADAMTS13活性・インヒビターの測定

- 保険未収載
- 凝固採血管（3.2%クエン酸ナトリウム液0.2mL入り容器）に血液1.8mLを正確に入れ、全量2.0mLにしてよく混和後、遠心分離し、血漿を凍結して提出する。
- 報告所要日数：3-5日（(株)LSIメディエンス）
- その他の特殊外注検査をあわせ、凝固採血管4-5本分を保存しておくといわれる。



# 後天性TTPの臨床的特徴とは？

PLoS One 5(4):e10208, 2010.

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS one

## Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience

Paul Coppo<sup>1,2\*</sup>, Michael Schwarzingger<sup>3</sup>, Marc Buffet<sup>1,2</sup>, Alain Wynckel<sup>4</sup>, Karine Clabault<sup>5</sup>, Claire Presne<sup>6</sup>, Pascale Poullin<sup>7</sup>, Sandrine Malot<sup>1,2</sup>, Philippe Vanhille<sup>8</sup>, Elie Azoulay<sup>9</sup>, Lionel Galicier<sup>10</sup>, Virginie Lemiale<sup>11</sup>, Jean-Paul Mira<sup>11</sup>, Christophe Ridet<sup>12</sup>, Eric Rondeau<sup>12</sup>, Jacques Pourrat<sup>13</sup>, Stéphane Girault<sup>14</sup>, Dominique Bordessoule<sup>14</sup>, Samir Saheb<sup>15</sup>, Michel Ramakers<sup>16</sup>, Mohamed Hamidou<sup>17</sup>, Jean-Paul Vernant<sup>15</sup>, Bertrand Guidet<sup>2,18</sup>, Martine Wolf<sup>19</sup>, Agnès Veyradier<sup>19</sup>, for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies

# ADAMTS13活性低下例の特徴

	補正オッズ比(95%CI)
血清Cre $\leq$ 2.26 mg/dL	<b>23.4</b> (8.8–62.5)
血小板数 $\leq$ 3万/ $\mu$ L	<b>9.1</b> (3.4–24.2)
抗核抗体 陽性	2.8 (1.0–8.0)

- フランスのTMAセンターにおける214名のTMA患者
- TTP（ADAMTS13活性 < 5%）は、他のTMAと比較して多変量解析で上記の特徴があった。

# Coppoの基準

- TMAのうちTTP (ADAMTS13活性 < 5%)を示唆する3項目

1. 血清Cre  $\leq$  2.26 mg/dL
2. 血小板数 < 3万 / $\mu$ L
3. 抗核抗体が陽性

について当該研究における診断特性は以下のものであった。

- ADAMTS13活性の判明前の補助診断として利用し得る。

Table 5. Internal Validation to Predict Severe ADAMTS13 Deficiency at Clinical Presentation.

	At Least 1 Positive Criterion	All 3 Criteria Positive
Sensitivity	98.8 (96.9–100)	46.9 (41.3–53.1)
Specificity	48.1 (38.9–59.3)	98.1 (94.4–100)
Positive predictive value	85.0 (82.6–87.7)	98.7 (96.4–100)
Negative predictive value	93.3 (85.2–100)	38.6 (35.8–41.9)

# PLASMIC score

- ADAMTS13活性<10%を予測するスコア

項目	ポイント
血小板数 < 3万 / $\mu$ L	1
溶血の所見あり	1
活動性の悪性腫瘍がない	1
臓器および幹細胞移植の病歴がない	1
MCV < 90	1
INR < 1.5	1
Cre < 2.0mg/dL	1

# PLASMIC score

	Derivation cohort (n=200)	Internal validation cohort (n=150)	External validation cohort (n=146)
0-4	0/84 (0%)	0/89 (0%)	2/47 (4%)
5	2/44 (5%)	3/32 (9%)	6/25 (24%)
6 or 7	58/72 (81%)	18/29 (62%)	61/74 (82%)

Data are number of individuals with ADAMTS13 activity of 10% or less/total number of individuals with that score (%).

**Table 4: Validation of the PLASMIC score**

# STEC-HUS

---

- 便検体もしくは直腸スワブからのShiga toxin-producing Escherichia coli (STEC)の証明が必要
  - ①便培養検査
  - ②志賀毒素直接検出法
- aHUSでも、~1/3の症例で下痢を生じるため、下痢の有無のみでは鑑別しない。

# 肺炎球菌性HUS

---

- 侵襲性肺炎球菌感染症ではTMAを生じうる。

- 90%の症例でクームス試験が陽性

Nephron 1999;82:183-184.

- ノイラミニダーゼによって露出するT抗原に対する抗T-IgM抗体が血漿中に存在するため、血漿投与で病状が悪化する可能性がある。血漿療法は行わない。

日腎会誌 2016;58(2):62-75.

# 薬剤性TMA

- 自己免疫機序とdose-dependentな直接毒性に分類される。
- 薬剤の中止・減量を行う。

N Engl J Med 2014;371:654-66.

## TMAをきたす可能性のある主な薬剤

日腎会誌 2016;58(2):62-75.

抗血小板薬	チクロピジン、クロピドグレル
抗菌薬	キニーネ
抗ウイルス薬	バラシクロビル
インターフェロン	
抗がん剤	マイトマイシンC、ゲムシタビン、シスプラチン、VEGF阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬
免疫抑制薬	シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス
経口避妊薬	

# DIC/Sepsis

---

- aPTT、PT、D-dimer、FDP、フィブリノゲンなどを測定し、DICの診断基準などを用いて鑑別する。
- DICは、敗血症、悪性腫瘍、血液腫瘍、外傷など、DICを生じうる基礎疾患のもとで発症することに注意する。
- TTPやaHUSでは、通常は凝固異常を伴わない\*。

\*Br J Haematol. 2012;158(3): 323-335.

# ビタミンB12欠乏によるPseudo-TMA

- ビタミンB12欠乏による巨赤芽球性貧血では、Pseudo-TMAと呼ばれる病態を生じることがある。
- Pseudo-TMA（溶血性貧血＋破碎赤血球＋血小板減少を認めた症例）6例と後天性TTP 7例の後方視的比較研究によれば、B12欠乏によるTMAには、以下のような特徴がある。

\*Q J Med 2013; 106:1017-1022.

Pseudo-TMAの特徴（*を改変）	B12欠乏（6例）	TTP（7例）
網赤血球が少ない（ $10^9/l$ ）	13.1（6.3-39.8）	265.5（134-500）
MCVが大きい（fl）	110.6（96.3-130）	92（82-118）
血小板数が多い（万/ $\mu l$ ）	7万（3.8万-14.5万）	1.2万（0.8万-4.1万）
白血球数が少ない（ $10^9/l$ ）	3.4（1.3-6.2）	7.0（5.8-13.3）
LDHがより高い（IU/l）	7310（1084-16520）	1460（866-2976）
AKIを合併した症例はなかった	0例	2例

# TTP/aHUS/STEC-HUSの診断

最終的に、二次性TMAの除外、ADAMTS13活性、EHEC/志賀毒素の検査結果をもとに、TTP/aHUS/STEC-HUSを診断する。

その他の二次性TMAの除外



## TMA DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

ADAMTS13 activity < 10%

**TTP**

ADAMTS13 activity > 10%

**aHUS**

Shiga-toxin/EHEC positivity

**STEC-HUS**

Family history of TMA and/or renal failure supports a diagnosis of aHUS or congenital TTP

# ICUにおけるaHUSの鑑別診断の要点リスト

TABLE 2. Key Considerations for Differential Diagnosis of aHUS in the ICU.

1.	微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、臓器障害の組み合わせは、TMAを示唆する徴候として認知すべきである。
2.	TMAの原因鑑別のために、完全な病歴聴取を行うべきである（TMAの既往、妊娠、悪性腫瘍、薬剤歴など）。
3.	DICと敗血症は、臨床像、微生物学的検査、凝固検査を用いて除外されるべきである。
4.	TTPとSTEC-HUSは、ADAMTS13活性と志賀毒素検査を用いて除外されるべきである。ADAMTS13活性が利用できない場合は、Coppoの基準が考慮されうる。
5.	もしその他の疾患に対する特異的治療を行ってもTMAが持続する場合には、aHUSの診断が考慮されるべきである。

# aHUSのマネジメント

# 経験的治療の開始

- 英国血液学会のガイドラインでは、診断後4-8時間以内に適切な治療を開始すべきとされている。

Br J Haematol. 2012;158(3): 323-335.

- aHUSとTTPの鑑別が難しい症例では、経験的な血漿交換の開始が必要とされる。ただし、aHUSに対しては血漿交換の効果は薄く、死亡するか透析治療が必要な腎不全に陥る。

## 経験的な血漿交換の開始が正当化される背景

- ADAMTS13活性判明前にTTPとaHUSを区別するのは困難
- TTPに対する絶大な治療効果（死亡率90%→10-20%）

# 経験的治療の開始

---

- 経験的に開始した血漿交換は、ADAMTS13活性が判明してTTPが除外されるまで継続する。
- 例外として、骨髄がん腫症を生じている転移性悪性腫瘍など血漿療法が無効であるような病態が含まれる。
- 血小板輸血は、血小板凝集を増悪し得るため、初期治療としては推奨されない。

## **aHUSに対する血小板輸血の許容**

- 活動性の出血
- 手術・侵襲的処置に必要な血小板数
- 血小板数  $< 30,000/\text{mm}^3$

# 血漿交換療法の保険診療上の注意点

## 【平成28年度 診療報酬点数 通知】

(8) 当該療法の対象となる血栓性血小板減少性紫斑病の実施回数は、一連につき週3回を限度として、3月間に限って算定する。

(22) 血漿交換療法を行う回数は、個々の症例に応じて臨床症状の改善状況、諸検査の結果の評価等を勘案した妥当適切な範囲であること。

# 特異的治療：エクリズマブ

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

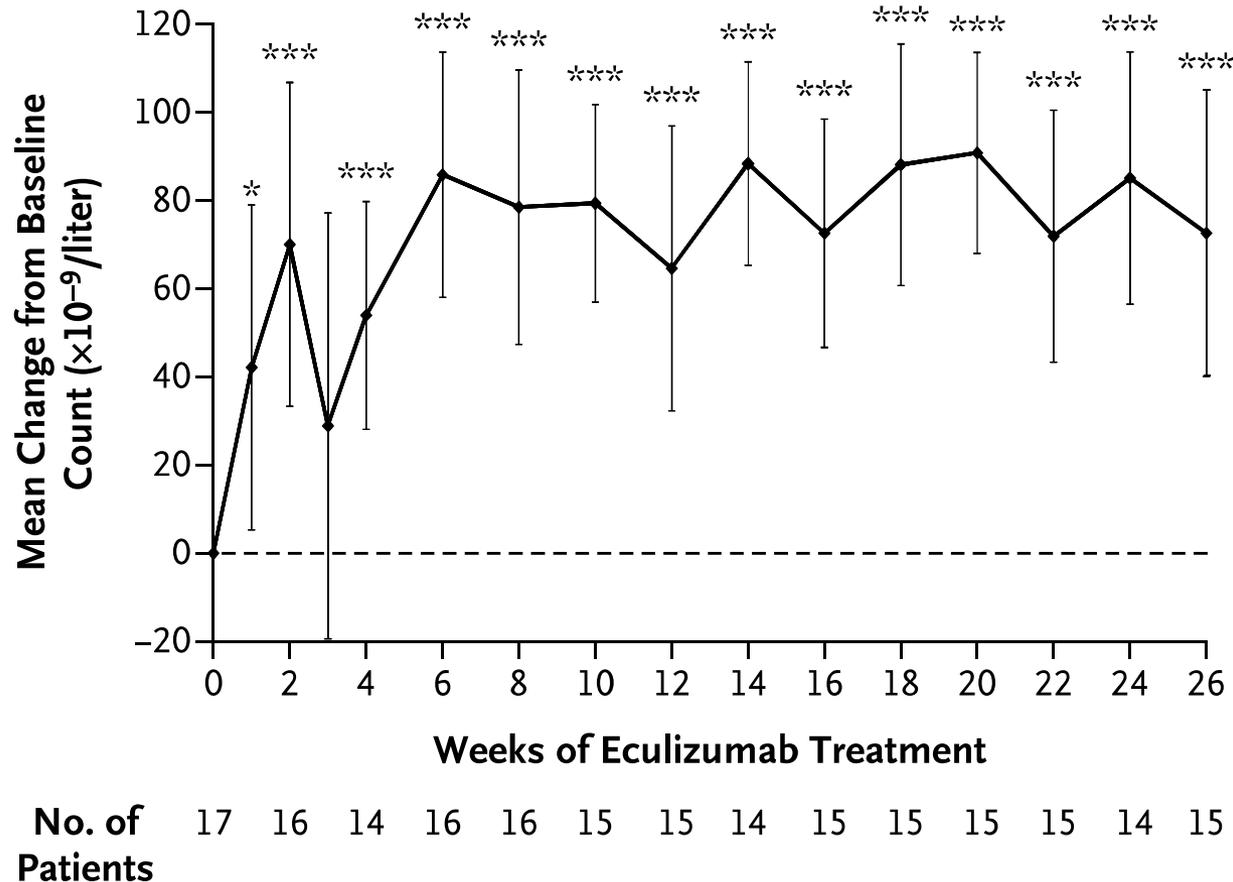
## Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome

- C5に対する完全ヒト型化抗体：補体活性化を阻止
- Legendreらが2013年にNEJM誌に2つの第Ⅱ相試験からなる臨床試験を発表。
  - trial 1：血漿療法が無効な12歳以上のaHUS患者(17名)
  - trial 2：血漿療法依存性の被験者(20名)

N Engl J Med 2013;368:2169–81.

# エクリズマブの血小板数への効果

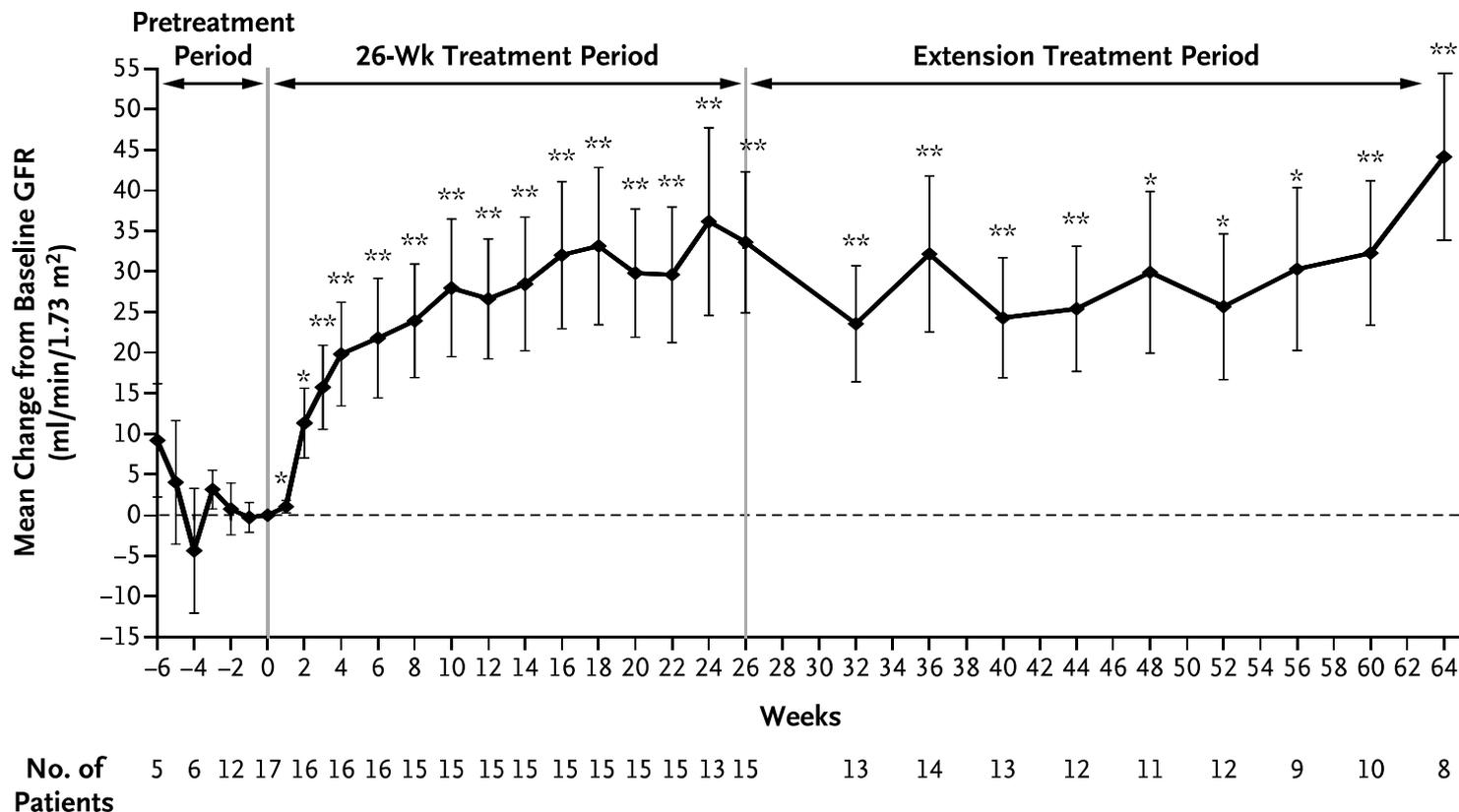
## A Platelet Count, Trial 1



- 投与1週間後に、53%の患者の血小板数が正常化した。
- 治療開始26週後に、87%の患者の血小板数は正常であった。

# エクリズマブの腎機能への効果

## B Estimated GFR, Trial 1



- 開始26週後に、eGFRは32mL/min/1.73m<sup>2</sup>改善した。
- 透析導入された5名中4名が透析から離脱した。

# エクリズマブの開始・使用方法

---

- 初発のTMAについては、aHUSの診断がつき次第エクリズマブにスイッチする（ADAMTS13活性 $>10\%$ 、STEC陰性を確認する）。
- aHUSの既往歴があれば、ICU入室後すぐにエクリズマブを開始する。
- 体重40kg以上の成人aHUS患者では、1回900mgを週1回、4週間点滴静注する。5週目からは、維持量1200mgを隔週で投与する。

注：薬剤費は約6,000万円/年

- エクリズマブ開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を行う（注：保険適応外）。ワクチン未接種者には、予防的抗菌薬をワクチン接種後2週間は継続する。

# エクリズマブ使用に関する注意喚起 (日本腎臓学会)

- 2013年の日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による aHUS の診断基準では、「atypical HUS = HUSとTTP以外のTMA」としていた（現在は欧米にあわせ補体関連TMAのみをaHUSとしている）。
- 補体関連でないTMAにエクリズマブを使用し、診断が曖昧だと保険で認められないケースが多発している。

	TMA							
2013年 本邦診断基準	STEC- HUS	TTP	aHUS					
			補体制御異常	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患
2015年 本診療ガイド	STEC- HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)				
			補体関連HUS	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

図1 日本腎臓学会と日本小児科学会による2013年診断基準と、本診療ガイドのaHUS定義の違い

図1は、日腎会誌 2016;58(2):62-75.から引用

# aHUS疑い患者の マネジメントについての推奨

Table 3. Recommendations for Management of Adult Patients With Suspected aHUS in the ICU.

1.	血漿療法前に適切なサンプルを採取しておく。
2.	腎臓内科医・血液内科医を含めた、学際的なケアを利用する。
3.	<ul style="list-style-type: none"><li>入院後もしくはTMA診断後4-8時間以内に血漿療法を開始する。</li><li>初発のTMAについては、aHUSの診断が付き次第エクリズマブにスイッチする（ADAMTS13 &gt; 10%、STEC陰性）。</li><li>aHUSの既往歴があれば、ICU入室後すぐにエクリズマブを開始する。</li></ul>
4.	寛解まで臓器不全の出現・増悪があり得るため、ICUで慎重なモニタリングを行うべきである。
5.	<ul style="list-style-type: none"><li>エクリズマブ開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を行う。</li><li>未接種者には、予防的抗菌薬をワクチン接種後2週間は継続する。</li></ul> <p>(※国別のガイドラインを参照すること) 訳注：日本では保険適応外</p>

# ICUにおけるaHUS患者の予後

- 約50%の患者は、血漿治療を行っても、1年以内に透析を必要とする腎障害に陥るか死亡するとされてきた。
- あるイタリアのコホート研究では、初発の成人aHUSの死亡率は2%であった。生存者の32%は腎機能が回復しなかった。発症3-5年後には、67%が死亡するかESRDに陥っていた。  
Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10): 1844-1859.
- 腎移植は、移植後にもaHUSが再発するリスクが高いため、あまり考慮されない。
- エクリズマブの登場で予後が改善してきている（前述）。

# Take Home Message

- 溶血性貧血、血小板減少、臓器障害を認める患者ではTMAを疑い、末梢血塗抹像、ハプトグロビン、クームス試験、凝固検査などからTMAの確定診断を行う。
- TMA診断後は、追加の病歴聴取・治療開始前の適切な検体保存・外注検査を行い、原因疾患を特定する。また、腎臓内科医/血液内科医と協働して診療する。
- 初療時にTMAの原因疾患を確定させることは難しい。TMAが強く疑われる場合は、経験的な血漿交換を開始し、aHUSの診断がついた場合エクリズマブを開始する。