

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療Update

症例から学ぶTMA治療戦略

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

寺下 真帆、谷澤 雅彦、柴垣 有吾

日本腎臓学会 COI 開示

発表者名： 寺下真帆、谷澤雅彦、*柴垣有吾(*代表者)

□研究倫理・医療倫理に関する研修を受講しました

過去3年間において

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI
関係にある企業などはありません。

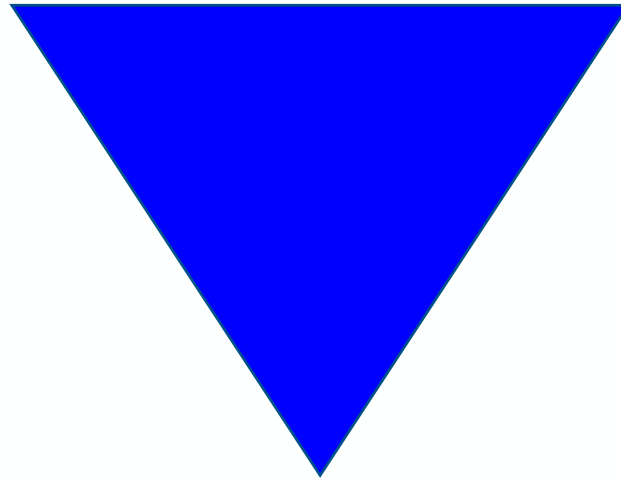
柴垣が本日の講演料・交通費をアレクシオン・ファーマより頂いております。

Thrombotic Microangiopathy とは？

The Triad

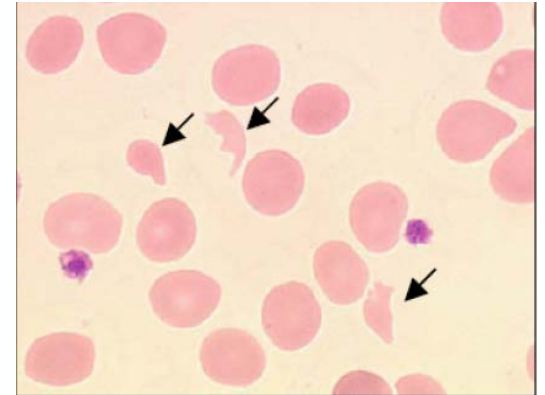
① 血小板減少

- 10-15万未満
or 25%以上の低下
- 凝固試験は正常



② 破砕性溶血性貧血

- LDH上昇、間接bil上昇
- ハプトグロビン低下
- 破砕赤血球(1%以上)



Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets, 2009, 9.

③ 臓器障害

- 中枢神経症状（意識障害・痙攣）
- 腎障害
- 消化器症状（下痢・血便）

Thrombotic Microangiopathy

Once upon a time

**Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)
& Low platelet**

- **HUS/TTP**
- **Others**
(Pregnancy, Malignancy, Drug, Malig HTN)

Thrombotic Microangiopathy

Heterogenous entity

TMA

日本の診断基準
(2013年)

HUS	TTP	aHUS					
		補体・凝固関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

2015年
日本腎臓学会診療ガイド
Scullyらの分類¹¹⁾

HUS	TTP	aHUS	二次性TMA				
		補体・凝固関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

NesterらのTMA分類¹²⁾

HUS	TTP	(先天性・後天性) 補体関連 TMA	(先天性) 凝固関連 TMA	(先天性) 代謝関連 TMA	薬剤関連 TMA	基礎疾患によるTMA
	先天性・後天性					感染, 癌, 妊娠, 高血圧, 疾患, 移植

図 1 TMA や aHUS の各分類のまとめ

Thrombotic Microangiopathy

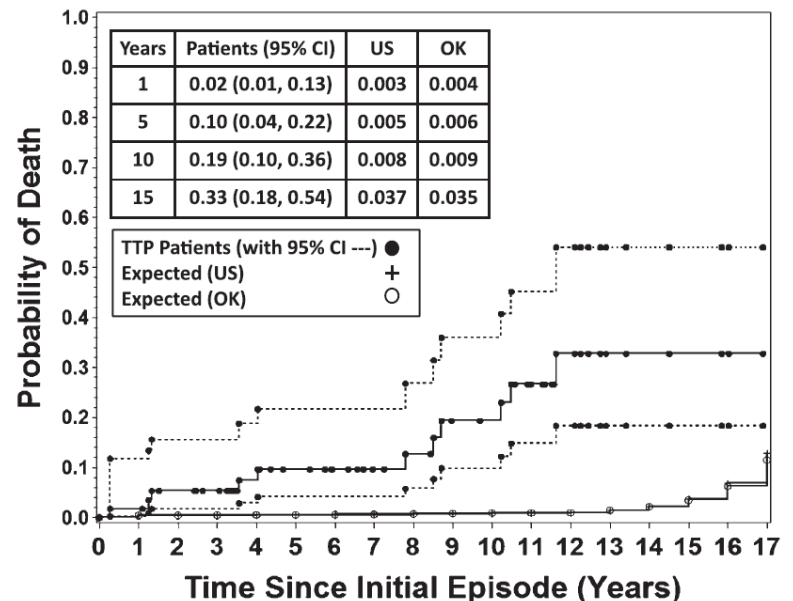
Potentially lethal !!

- ドイツでのカイワレ大根由来 E. coli O104: H4によるHUS
845例（平均年齢42歳）のうち
36例 (4.2%)（平均年齢74歳）が死亡

N Engl J Med 2011;365:1771-80.

- TTPが治療により回復後も、
一般人口の5-20倍の
死亡リスク上昇

(Blood. 2013;122(12):2023-2029)

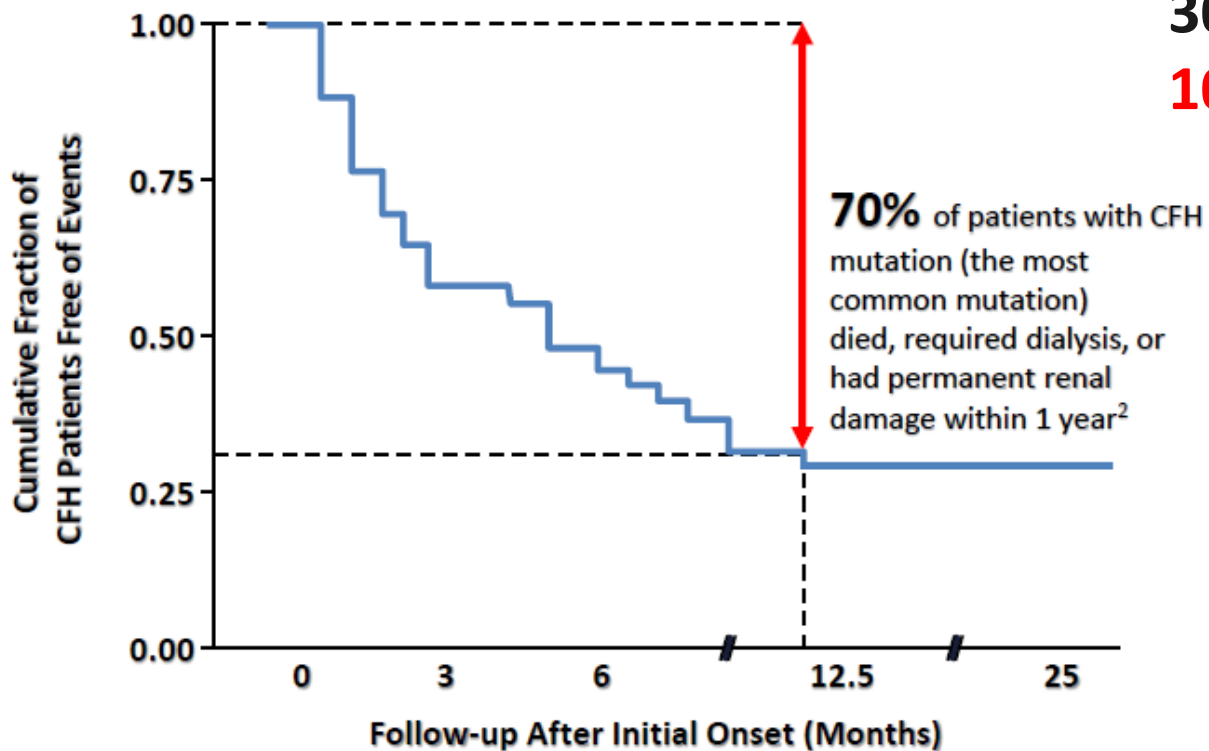


Thrombotic Microangiopathy

aHUS: a potentially lethal syndrome

Significant morbidity and mortality within 1 year²

CFH変異によるaHUSでは
30-40 %が腎不全
10-20 %が死亡



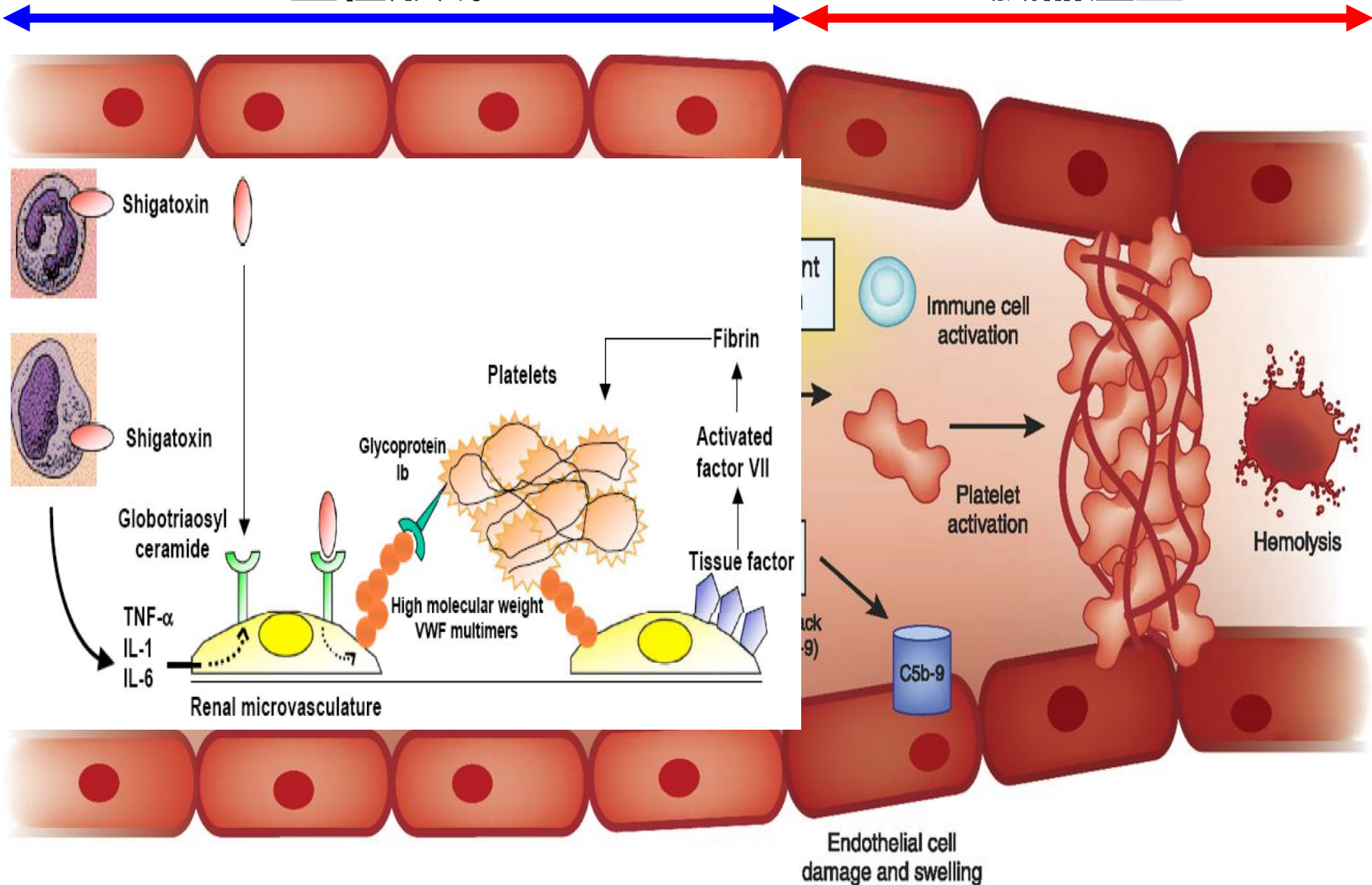
Modified from Caprioli et al, 2006.

Data show patients with CFH mutations.
CFH mutations=most common mutations.

Caprioli J et al *Blood*. 2006; 108:1267-1279.

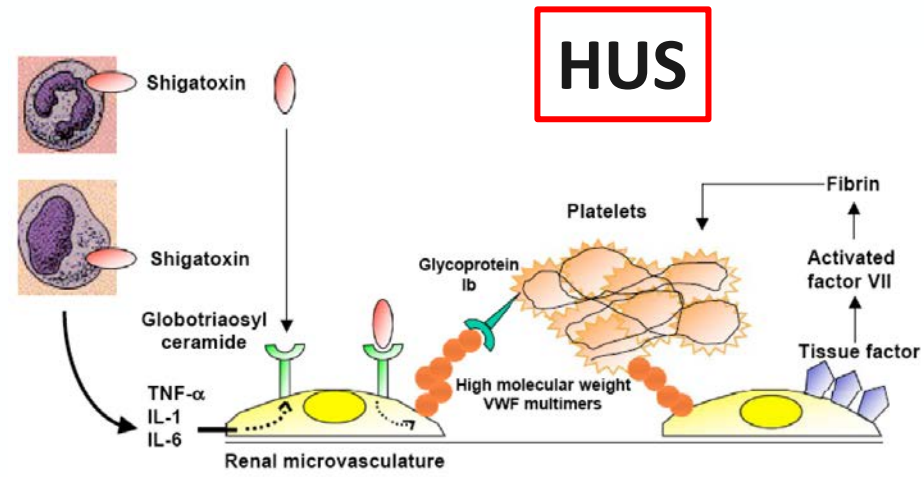
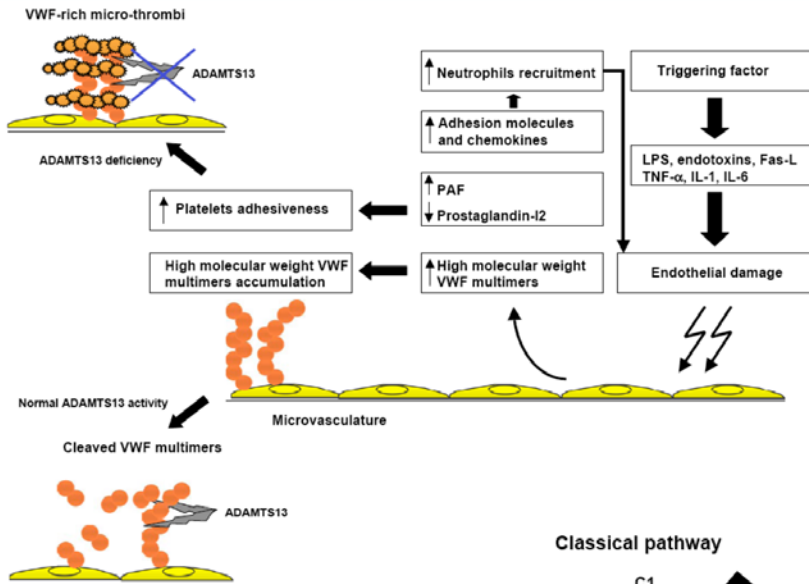
Disease-specific pathway 血栓形成

Final common pathway 臟器虛血

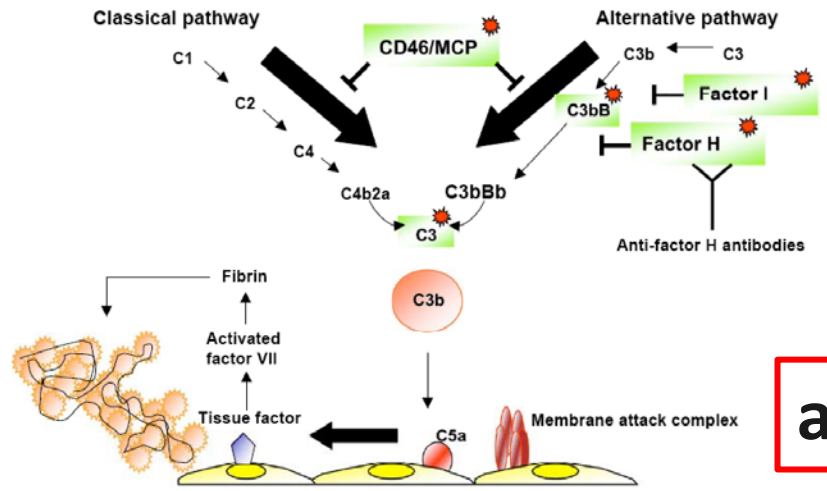


Thrombotic Microangiopathy

Heterogenous pathogenesis



TTP



aHUS

TMAの診療アルゴリズム（私案）

TRIAD

微小血管性溶血性貧血＋血小板減少＋臓器障害

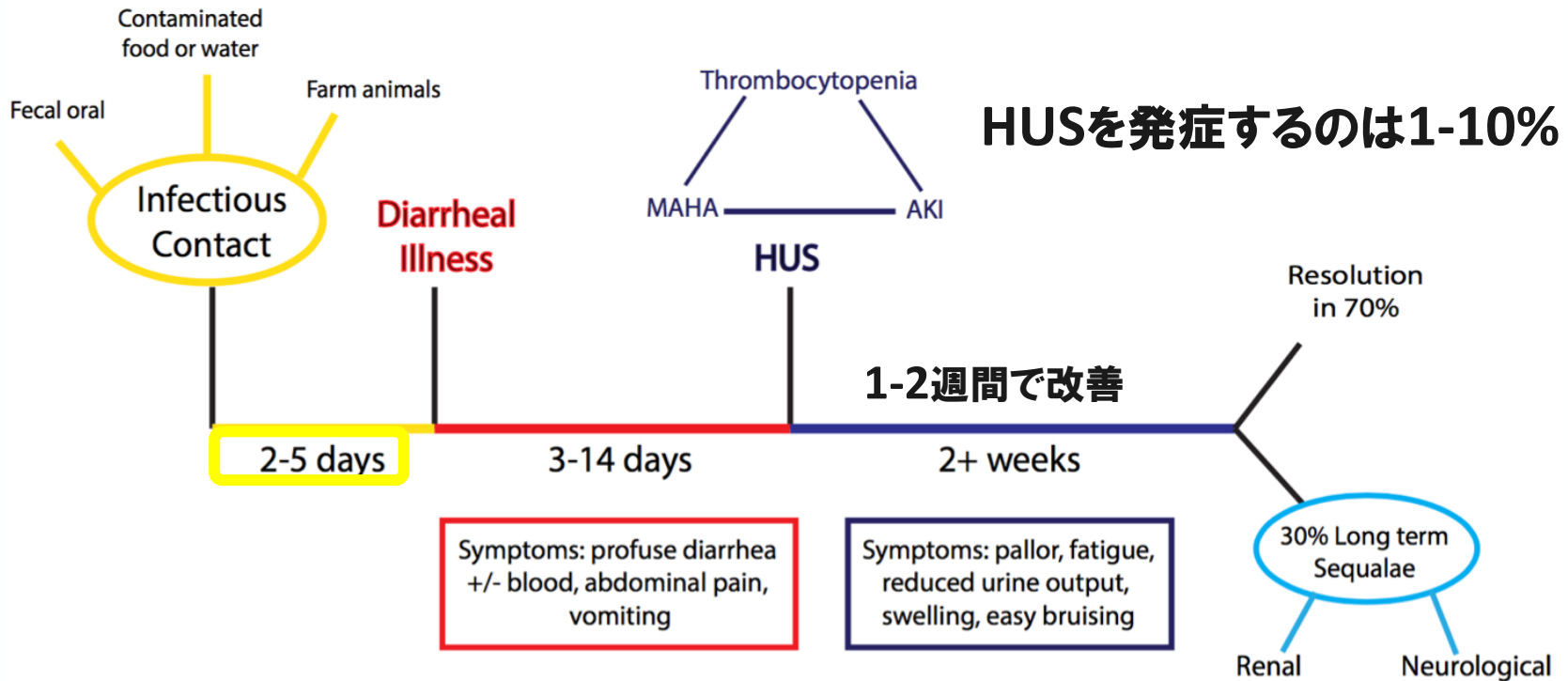


鑑別のための検査提出 (ADAMTS 13 活性 + 志賀毒素)

典型的なHUSの臨床所見・経過 and/or 志賀毒素同定

HUSの自然経過

生あるいは加熱不十分の牛肉
汚染されたサラダ・野菜、不衛生な水



血便は全例ではない(80%)

HUSの診断

- 経過と臨床所見による診断

- 大腸菌感染の証明

1. 便培養: 抗菌薬投与で偽陰性になりうる

2. 血清抗LPS抗体

- 最も多いO-157血清型のみ測定

- PCRによる志賀毒素の同定

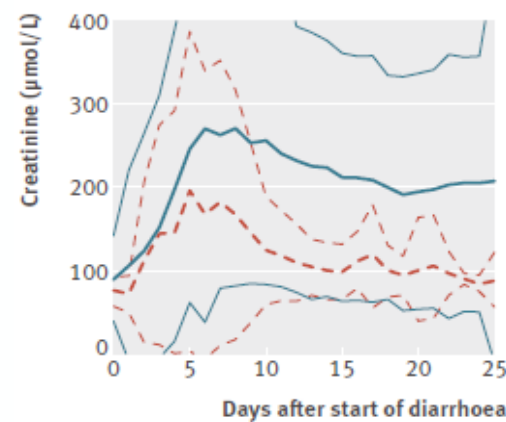
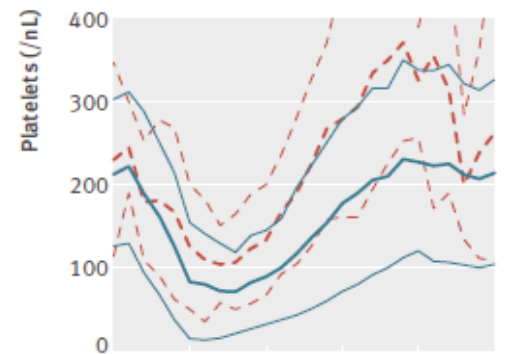
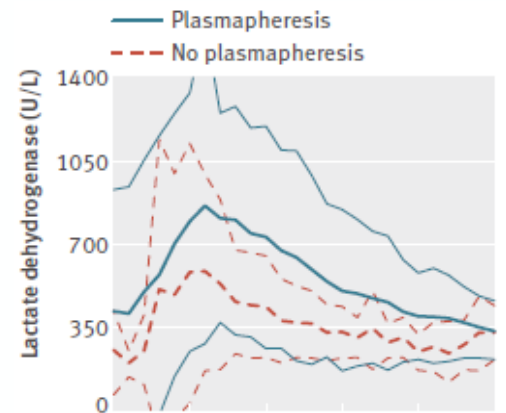
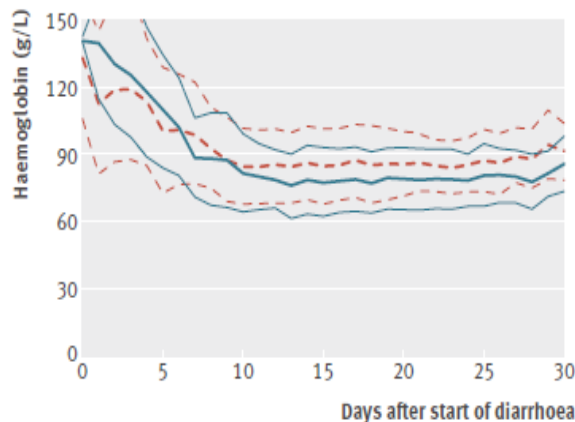
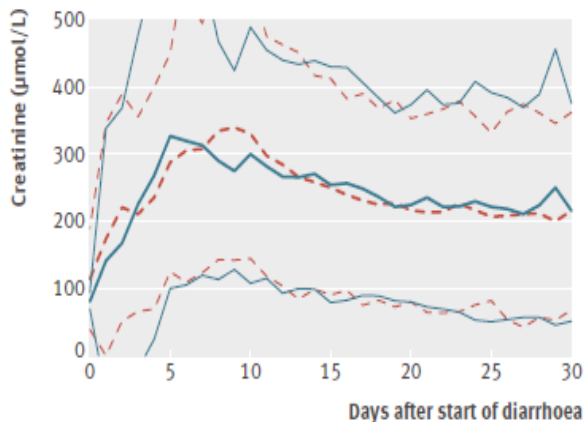
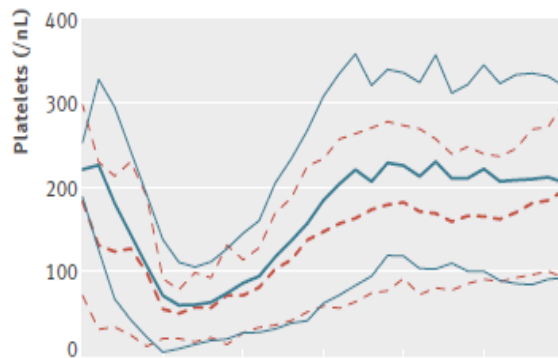
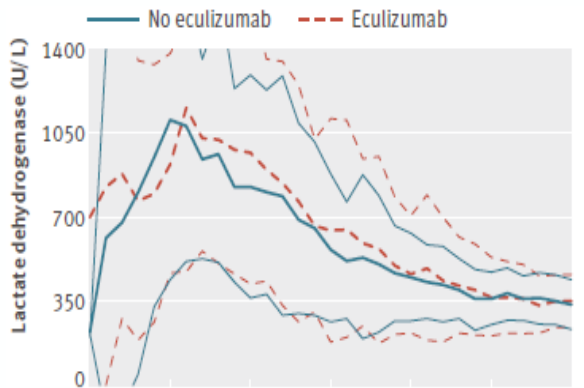
- 感度特異度ともに100%に近く、発症日でも陽性になる

- 日本の検査はEIA法

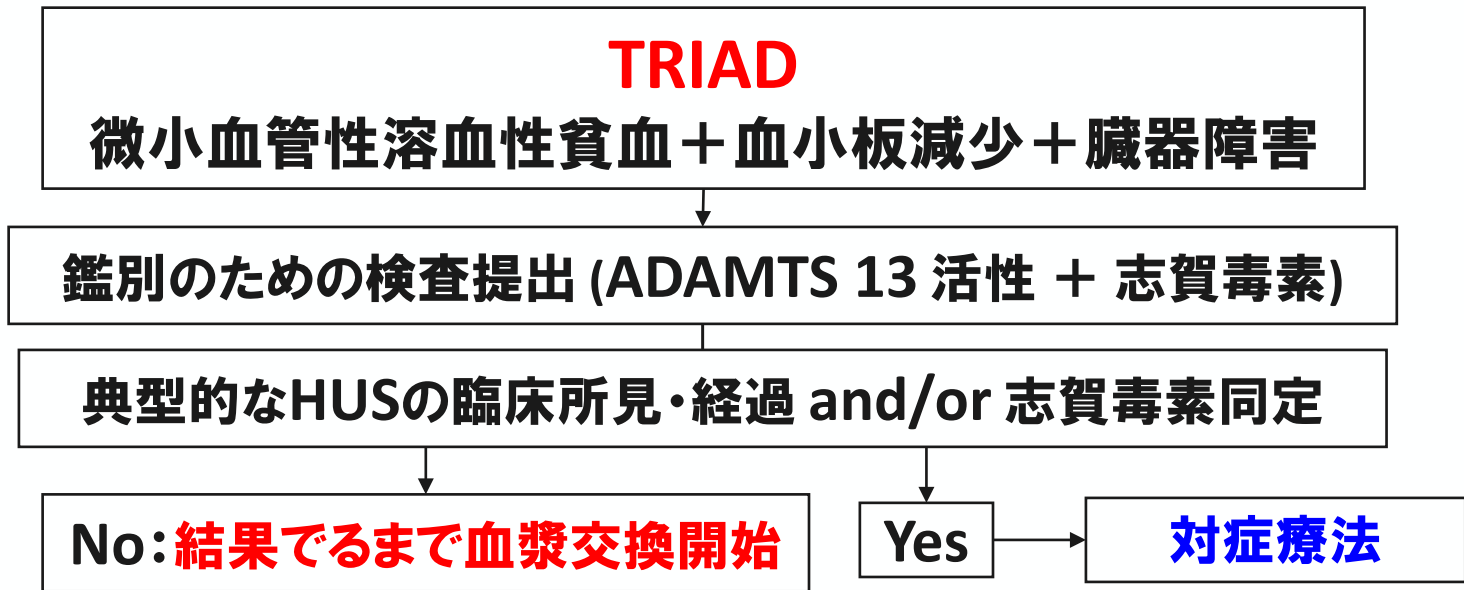
表 2 市販されている迅速診断検査の検体, 対象, 測定原理および反応 (所要) 時間

検体	対象	測定原理	反応 (所要) 時間
便	大腸菌 O157 抗原	免疫クロマト	10~15 分
		ラテックス凝集反応	2 分
便	ベロ毒素	ELISA	約 3 時間
血清	大腸菌 O157 糖脂質 (LPS) 抗体	ラテックス凝集反応	3 分

HUSの治療は保存的加療 血漿交換やEculizumabの効果に乏しい



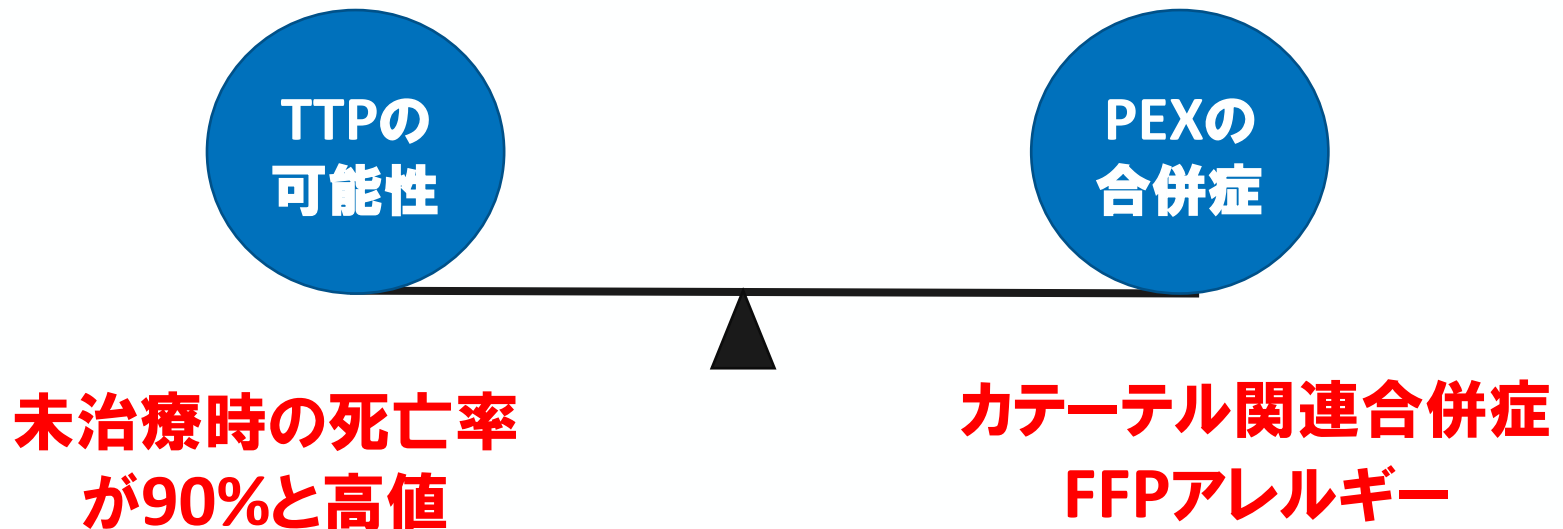
TMAの診療アルゴリズム(私案)



血漿交換は安全な治療??

- TMAを呈する疾患のうち、TTP(とaHUSの一部)は血漿交換適応
- その他の疾患に対する血漿交換は、効果が限定的

HUSの急性腎傷害の増悪を阻止するうえで、血漿交換療法の有効性は認められない。
推奨グレード **C2** **溶血性尿毒症症候群 診断・治療ガイドライン**



RESEARCH

Open Access



Risk factors for allergic reaction at initial therapeutic plasma exchange in a single-center study: beware of high rates of severe allergic reaction

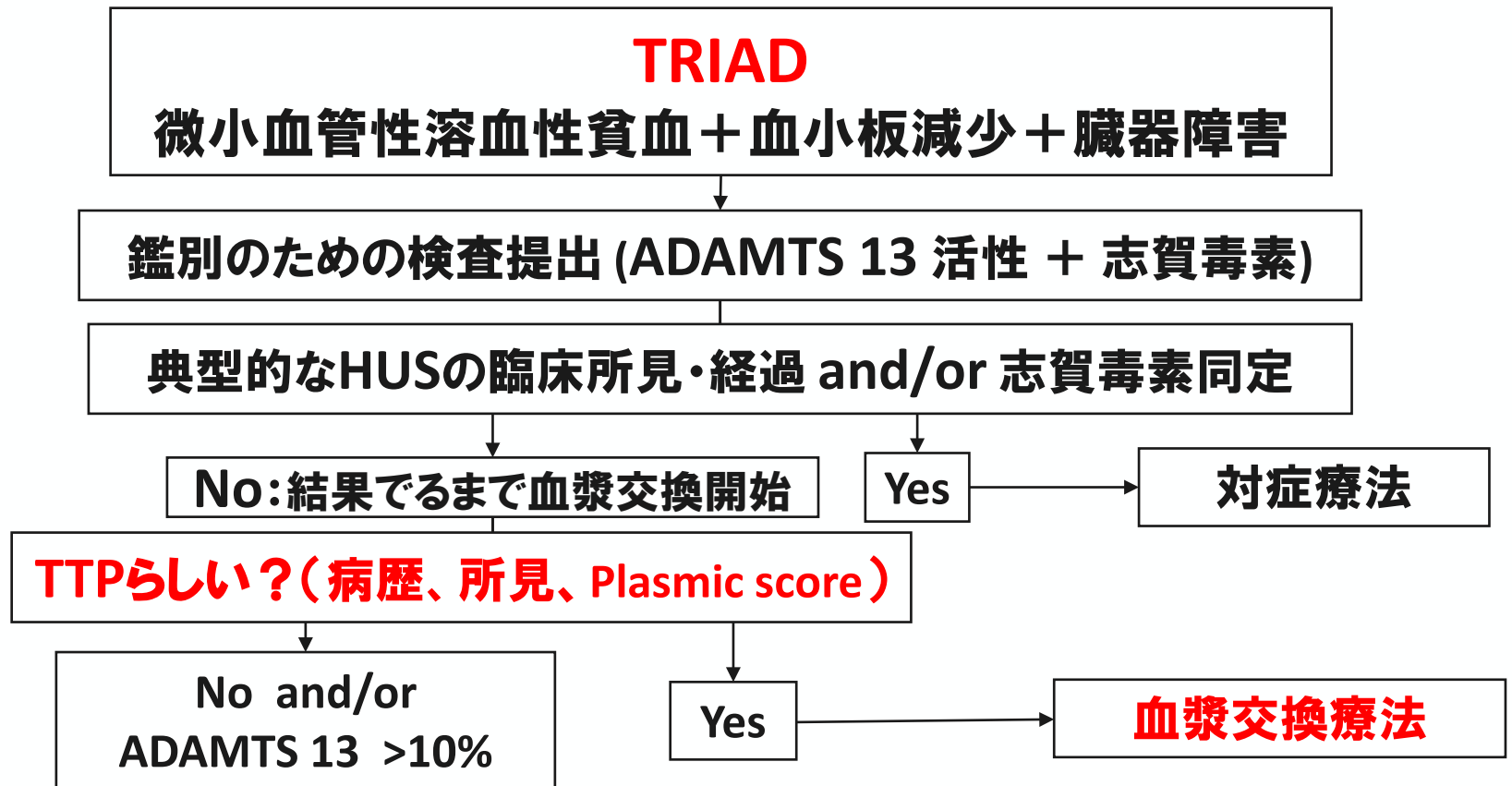
Mikako Hisamichi^{1*}, Hiroo Kawarazaki^{1,2}, Masato Oroku³, Kayori Tsuruoka¹, Tsutomu Sakurada¹, Sayuri Shirai¹, Ryo Kido⁴, Kenjiro Kimura⁵ and Yugo Shibagaki¹

- 2002-2012年 当院で施行した血漿交換88名
- ABO不適合腎移植(n=13, 15%)
- 肝不全(n=18, 20%)
- その他(n=57, 65%)
 - 膠原病
 - 重症筋無力症
 - TMA
 - 過粘張度症候群
 - ANCA血管炎
 - 抗GBM抗体腎炎
 - 間質性肺炎
 - 全身性エリテマトーデス
 - クリオグロブリン血症

Table 2 Occurrence and severity of allergic reaction to initial therapeutic plasma exchange

	Number	% of total cohort (n = 88)	% of patients with allergic reaction (n = 25)
Allergic reaction	25	28	
Severity of allergic reaction			
Mild	8	9.1	32
Moderate	11	12.5	44
Severe	6	6.8	24

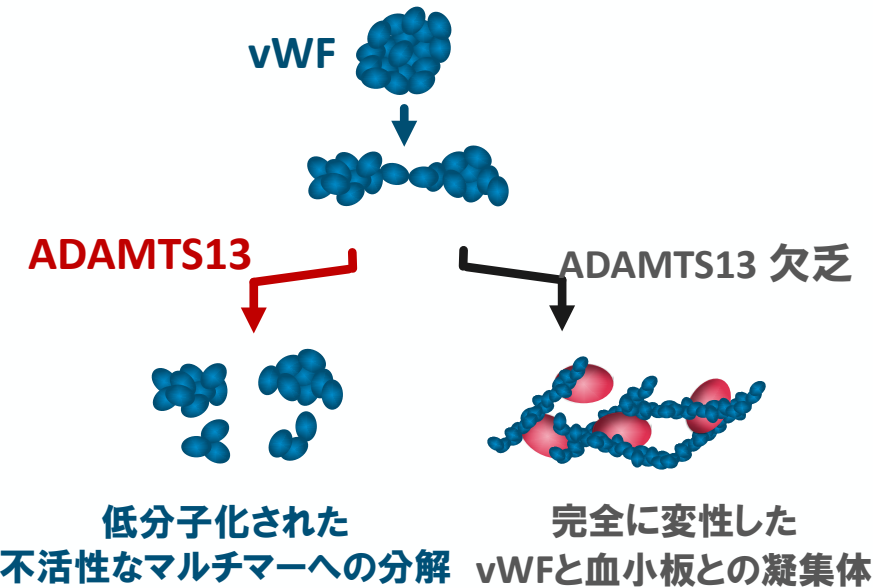
TMAの診療アルゴリズム(私案)



TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura)

診断

- ADAMTS13活性の**高度低下 (<5-10%)**
and/or **抗体陽性(0.5BU/ml ≤)**
- ADAMTS13活性の軽度低下は、
他の病態でもみられる。
 - 肝障害、炎症、術後、妊娠、膠原病など
- DIC、室内での放置時間などで
偽性低値になる。
- 日本でも保険診療で測定可能
- **結果判明に数日かかる**
- 症状は非特異的だが、60%以上で
精神症状(意識障害、頭痛、麻痺など)



TTPの可能性(= ADAMTS 13 < 10%) を判断するスコア (Plasmic Score)

	Points*
Platelet count 30×10^9 per L	1
Haemolysis variable†	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV 90 fL‡	1
INR 1.5	1
Creatinine 2.0 mg/dL	1

INR=international normalised ratio. MCV=mean corpuscular volume. *Score of 0–4 denotes low risk for severe ADAMTS13 deficiency; score of 5 denotes intermediate risk; score of 6 or 7 denotes high risk. †Reticulocyte count >2.5%, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL. ‡9.0×10^{-14} L.

	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

当院TMA症例のPlasmic Score

最終病名	0-4	5	6or7
TTP	0	2	3
STEC-HUS	1	1	1
強皮症	0	2	1
SLE	1	1	1
悪性高血圧	8	0	0

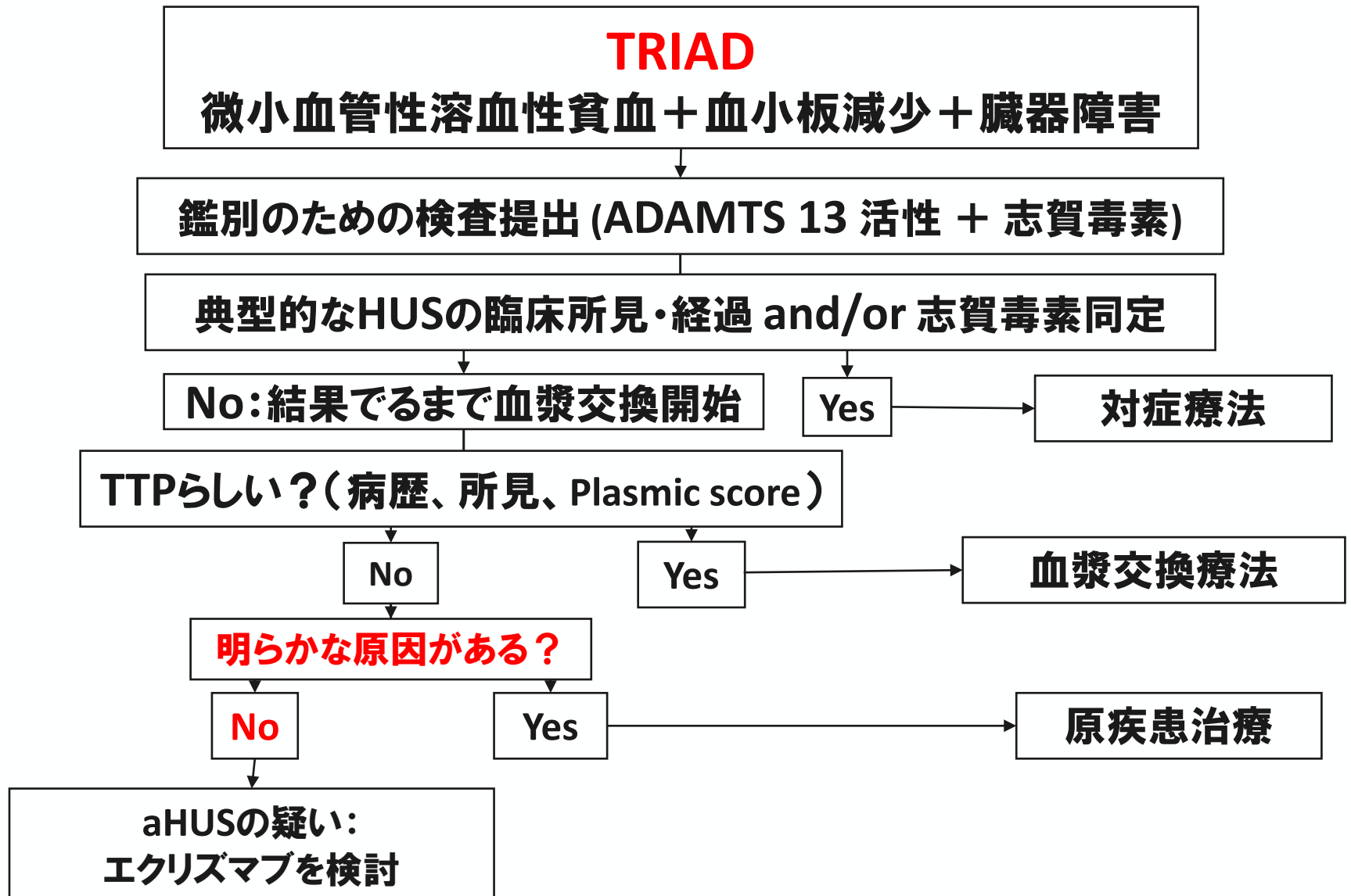
	Derivation cohort (n=200)	Internal validation cohort (n=150)	External validation cohort (n=146)
0-4	0/84 (0%)	0/89 (0%)	2/47 (4%)
5	2/44 (5%)	3/32 (9%)	6/25 (24%)
6 or 7	58/72 (81%)	18/29 (62%)	61/74 (82%)

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

- TTPであっても、5点の場合がある
- HUSであっても、TTP疑いとなる可能性がある
- 強皮症やSLEにはTTPが隠れている可能性がある
- 悪性高血圧はTTPは少ない(aHUS出なければ、血漿交換は効かない)

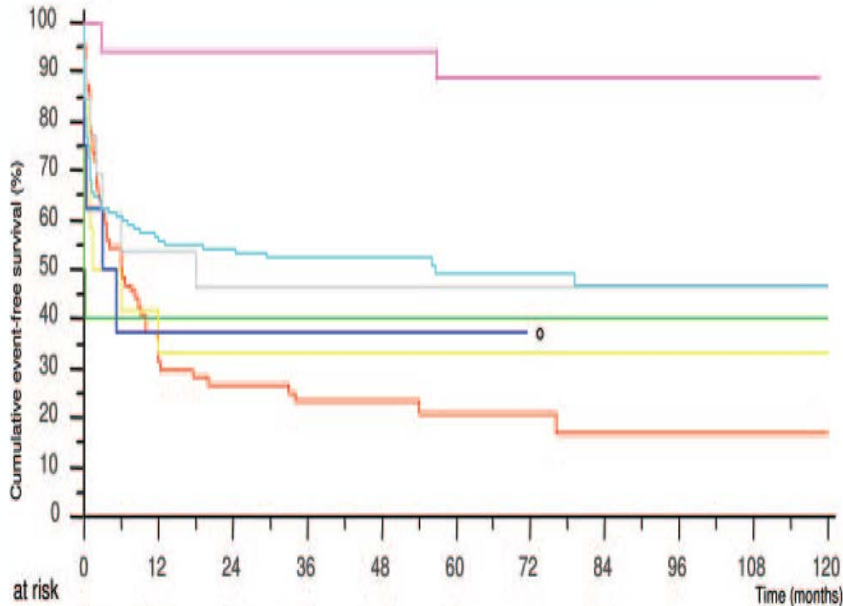
TMAの診療アルゴリズム(私案)



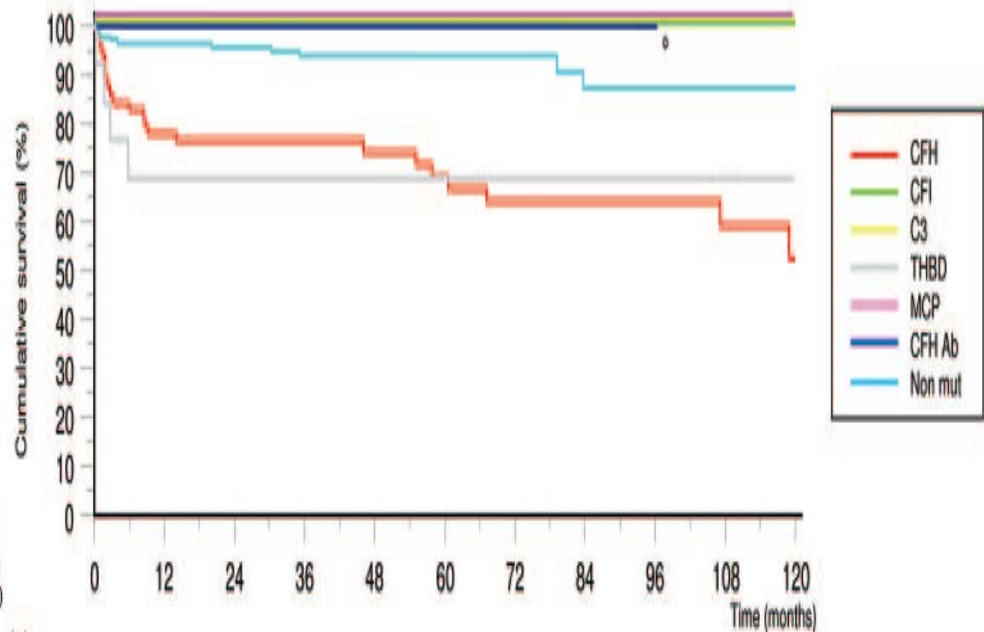
aHUS: a Potentially lethal syndrome

原因遺伝子によって、予後(腎+生命)がかなり違う

透析導入と死亡



死亡



- **MCP**が最も予後が良い(腎不全も死亡も少ない)
- **CFH**が最も予後が悪い
- その他は生命予後はそこまで悪くないが、腎予後は悪いものが多い

日本人ではC3 > CFH抗体 > CFHの順に多い

とりあえずの血漿交換はC3以外ではある程度短期的には有用
しかし、長期的にはEculizumabが必要？

最新の
日本人
データ



異常因子	変異の影響	頻度 欧米(本邦)	血漿交換の 短期的効果	血漿交換の 長期的効果	腎移植後の 腎予後
CFH	血管内皮に結合できないことによる補体制御機能低下	20~30%(7%)	寛解率 60%	死亡または腎不全 70~80%	再発率 80~90%
Anti-CFH Ab	抗H因子抗体の出現	6%(13%)	寛解率 70%	腎不全 30~ 40%	再発率 20%
CD46、MCP	血管内皮表面の発現低下、補体制御機能低下	10~15%(5%)	一般的に軽症	死亡または腎不全20%以下	再発率 15~20%
CFI	Co-factor機能低下	4~10%(0%)	寛解率 30~40%	死亡または腎不全60~70%	再発率 70~80%
CFB	C3 convertase安定化	1~2%(2%)	寛解率 30%	死亡または腎不全70%	再発の報告あり
C3	C3b不活化低下	5~10%(42%)	寛解率 40~50%	死亡または腎不全60%	再発率 40~50%
THBD	C3b不活化低下	5%(7%)	寛解率 60%	死亡または腎不全60%	再発の報告あり
DGKE	DAGシグナルによる血栓形成	不明、2013年に13例の報告(1例)	不明	20歳までの腎不全が多い	再発のリスクは低い
PLG	血栓形成	5%? (報告なし)	不明	不明	不明

10/118

20/118

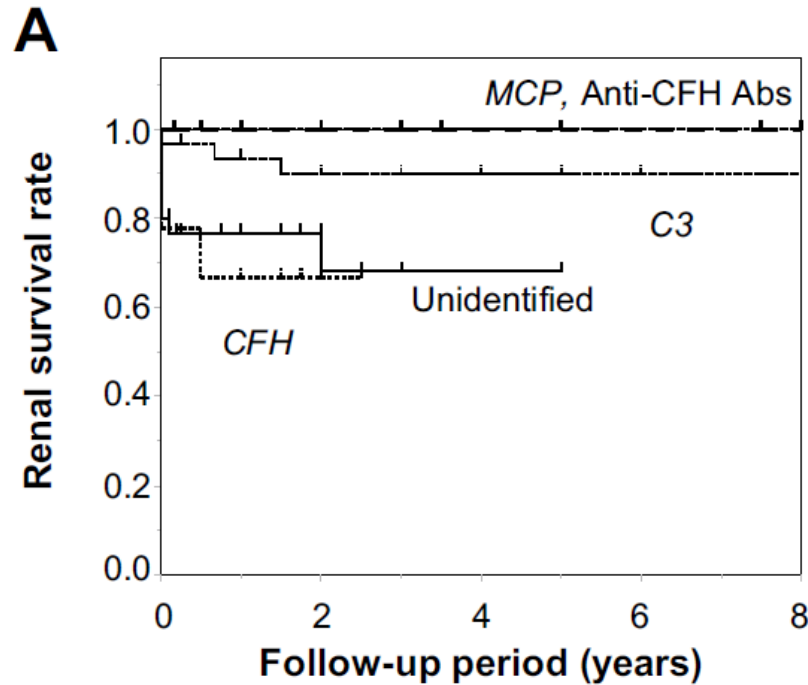
5/118

32/118

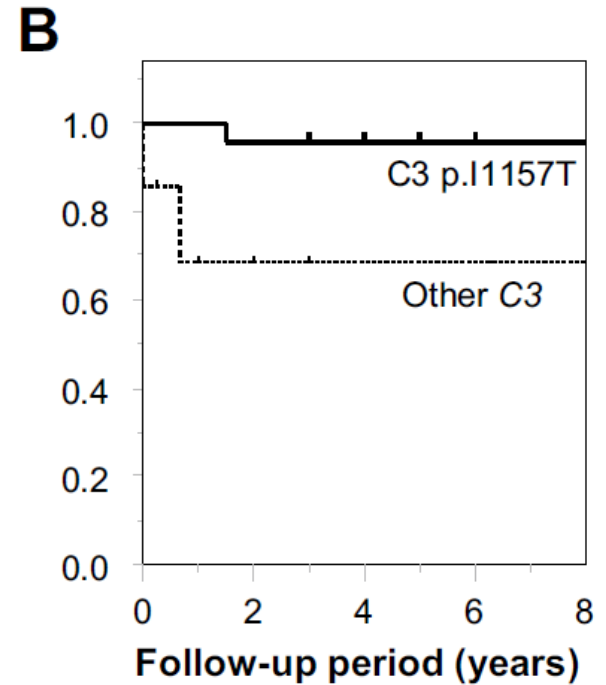
Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361:1676-1687.

Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, et al. A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. PLoS One 2015; 10:e0124655.

日本人ではC3, CFH抗体, MCPは割に腎予後は良い



Number at risk	0	2	4	6	8
C3	31	26	23	21	20
CFH	9	1	0	0	0
MCP	4	3	3	3	3
Anti-CFH Abs	19	11	1	4	2
Unidentified	30	9	2	0	0



Number at risk	0	2	4	6	8
Other C3	7	3	1	1	1
p.I1157T	24	23	22	20	19

症例 1:30歳女性

【現病歴】

X日に他院にて待機的腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行。

同日夜に子宮創部からの出血を確認し、止血術を施行。

X+1日から血小板低下・貧血・腎機能低下し、輸血施行。

X+5日目に尿量減少と酸素化低下を認め、ICU入室。

【既往歴・家族歴】

生来健康。特記事項なし。

【服薬・生活歴】

ベンゾジアゼピン系眠剤、PPI、Ca拮抗薬、大建中湯

喫煙なし 機会飲酒 常用サプリメントなし

手術翌日(X+1)の検査結果

血算		
WBC	11900	/ μ l
Hb	6.4	g/dl
PLT	2.3万	/ μ l
PT-INR	1.19	
APTT	36.5	sec
破碎RBC	(+)	
生化学		
Alb	3.5	g/dl
T.Bil	5.4	mg/dl
AST	137	IU/l
ALT	47	IU/l
Cr	7.15	mg/dL
BUN	116	mg/dl
CK	710	IU/l
LDH	5146	IU/l
CRP	2.01	mg/dl

尿検査	
尿蛋白	2+
尿潜血	3+
赤血球	1-4/HPF
白血球	5-9/HPF

⇒ TMAの診断

手術翌日(X+1)の検査結果

血算		
WBC	11900	/ μ l
Hb	6.4	g/dl
PLT	2.3万	/ μ l
PT-INR	1.19	
APTT	36.5	sec
破碎RBC	(+)	
生化学		
Alb	3.5	g/dl
T.Bil	5.4	mg/dl
AST	137	IU/l
ALT	47	IU/l
Cr	7.15	mg/dL
BUN	116	mg/dl
CK	710	IU/l
LDH	5146	IU/l
CRP	2.01	mg/dl

尿検査	
尿蛋白	2+
尿潜血	3+
赤血球	1-4/HPF
白血球	5-9/HPF

- 不衛生な飲食品への曝露は無い
(明らかな生肉・市販のサラダ
などの摂取なし)
- 下痢・血便・腹痛なし
- 家畜・農場へのコンタクトなし

⇒ 典型的HUSは否定的

- * TTP・HUS除外検査提出
- * とりあえずはPEX治療検討

手術翌日(X+1)の検査結果

血算		
WBC	11900	/ μ l
Hb	6.4	g/dl
PLT	2.3万	/ μ l
PT-INR	1.19	
APTT	36.5	sec
破碎RBC	(+)	
生化学		
Alb	3.5	g/dl
T.Bil	5.4	mg/dl
AST	137	IU/l
ALT	47	IU/l
Cr	7.15	mg/dL
BUN	116	mg/dl
CK	710	IU/l
LDH	5146	IU/l
CRP	2.01	mg/dl

Plasmic Score	Points*
Platelet count $<30 \times 10^9$ per L	1
Haemolysis variable†	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV <90 fL‡	1
INR <1.5	1
Creatinine <2.0 mg/dL	1

INR=international normalised ratio. MCV=mean corpuscular volume. *Score of 0-4 denotes low risk for severe ADAMTS13 deficiency; score of 5 denotes intermediate risk; score of 6 or 7 denotes high risk. †Reticulocyte count $>2.5\%$, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL. ‡ $<9.0 \times 10^{-14}$ L.

Plasmic Score = 3 → low risk for TTP

2次性(妊娠・感染・膠原病など)要因なし

⇒ aHUSの可能性

手術翌日(X+1)の検査結果

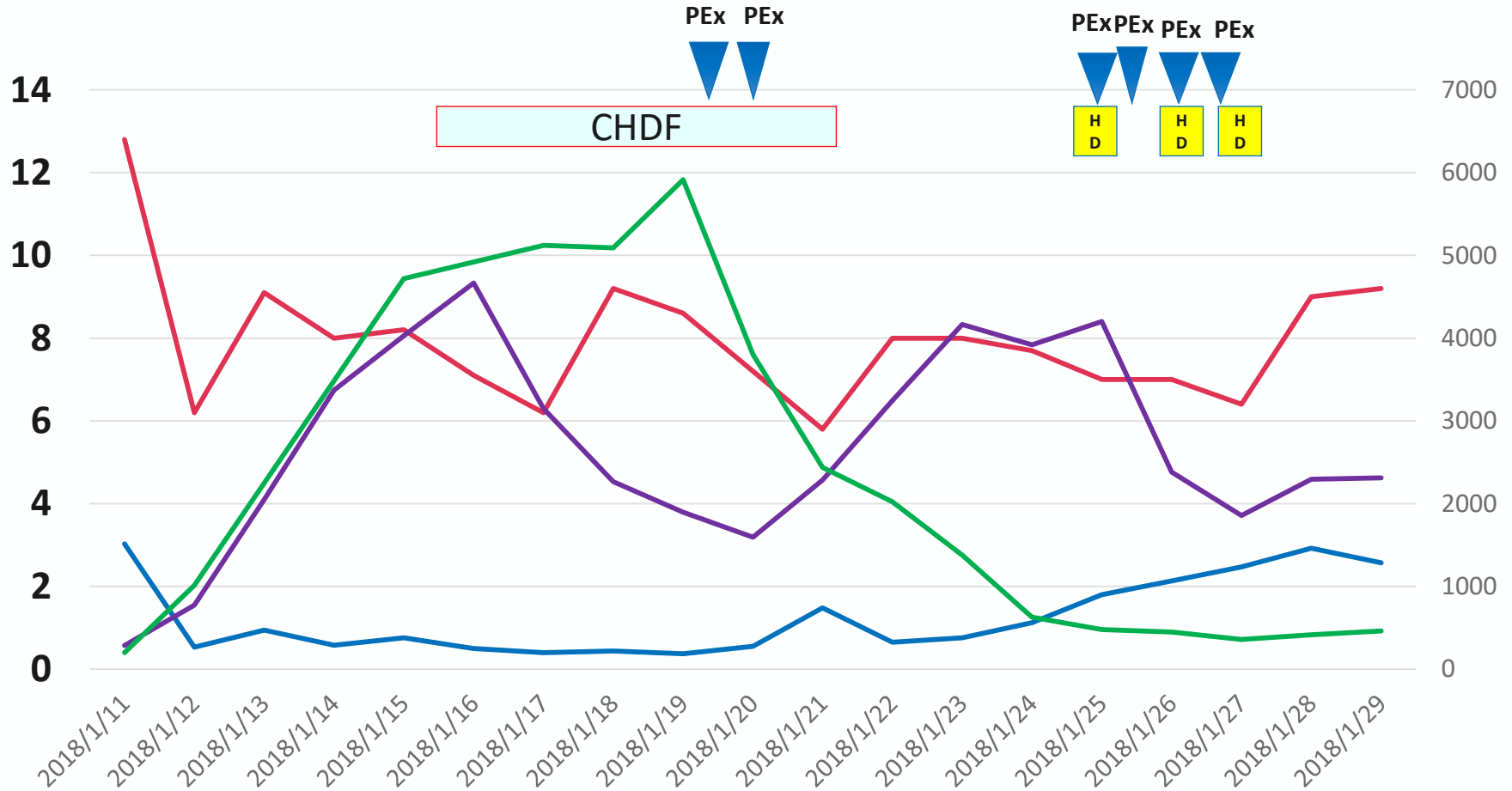
血算		
WBC	11900	/ μ l
Hb	6.4	g/dl
PLT	2.3万	/ μ l
PT-INR	1.19	
APTT	36.5	sec
破碎RBC	(+)	
生化学		
Alb	3.5	g/dl
T.Bil	5.4	mg/dl
AST	137	IU/l
ALT	47	IU/l
Cr	7.15	mg/dL
BUN	116	mg/dl
CK	710	IU/l
LDH	5146	IU/l
CRP	2.01	mg/dl

尿検査	
尿蛋白	2+
尿潜血	3+
赤血球	1-4/HPF
白血球	5-9/HPF

- ADAMTS 13 活性 0.83
(基準値:0.75-1.5)
- ADAMTS 13 抗体 陰性
- 抗LPS抗体 陰性
- Vero毒素 陰性

- 培養(便・血液・尿) 陰性
- 妊娠反応陰性
- 抗核抗体 <40 倍
- C3 59 mg/dl
- C4 8 mg/dl
- 血清補体価 < 7 IU/ml

前医でのデータ



破碎
RBC



— PLT — Hb — Cr — LDH



ソリリス
900mg



ソリリス
900mg

当院転院後のデータ

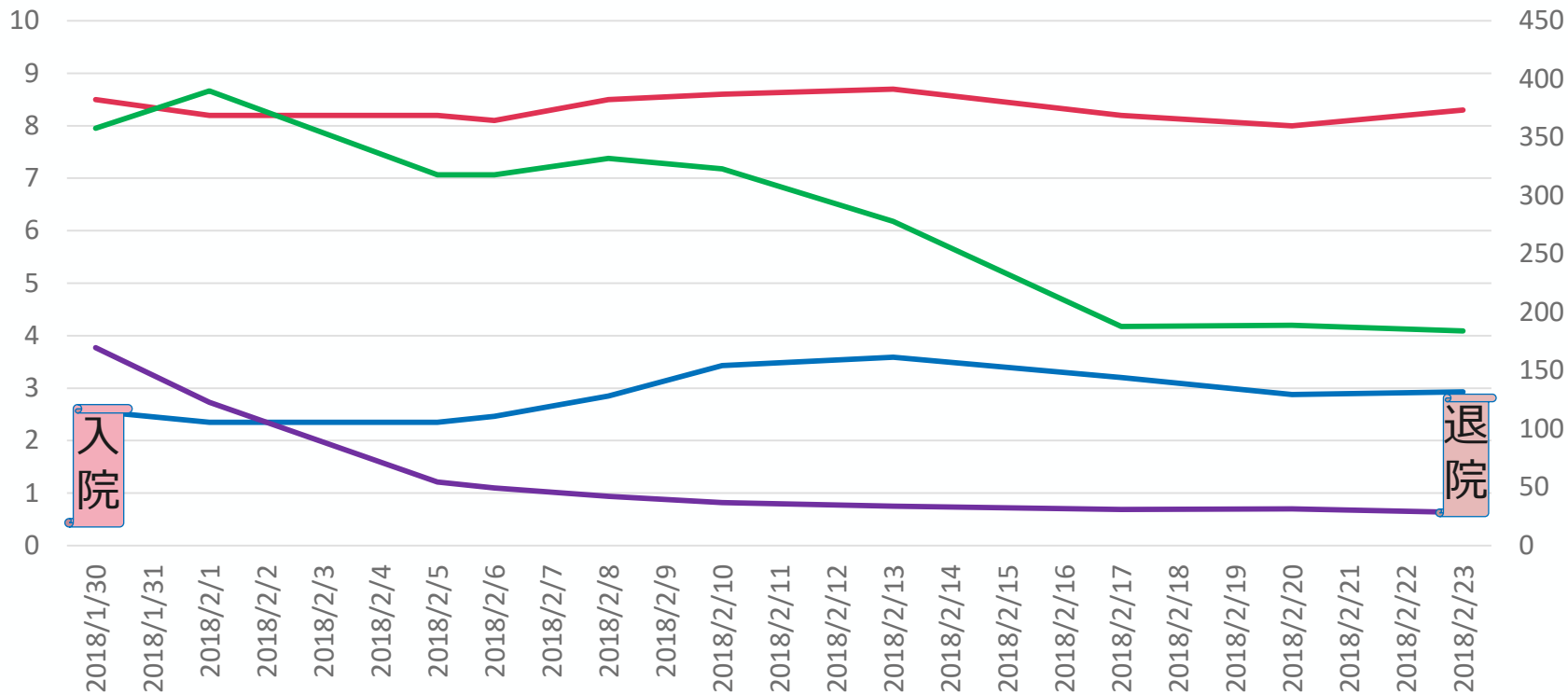
ABx

CTRX 1g

CCL

酸化マグネシウム

カロナール



入院

退院

破碎 RBC



ソリリス
900mg

髄膜炎菌
ワクチン

皮疹
出現

ソリリス
900mg

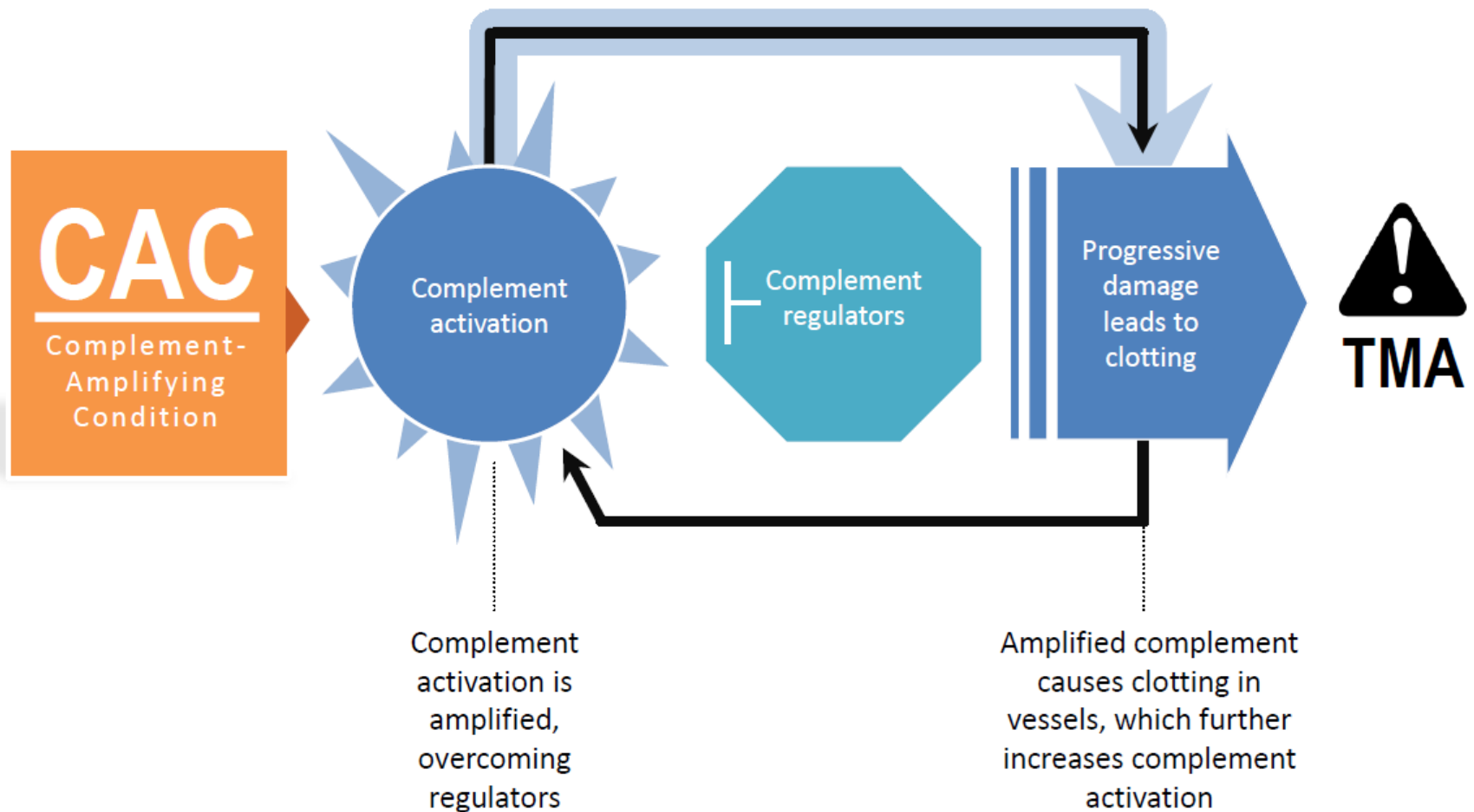
ソリリス
1200mg

— PLT — Hb — Cr — LDH

本症例におけるaHUS発生機序

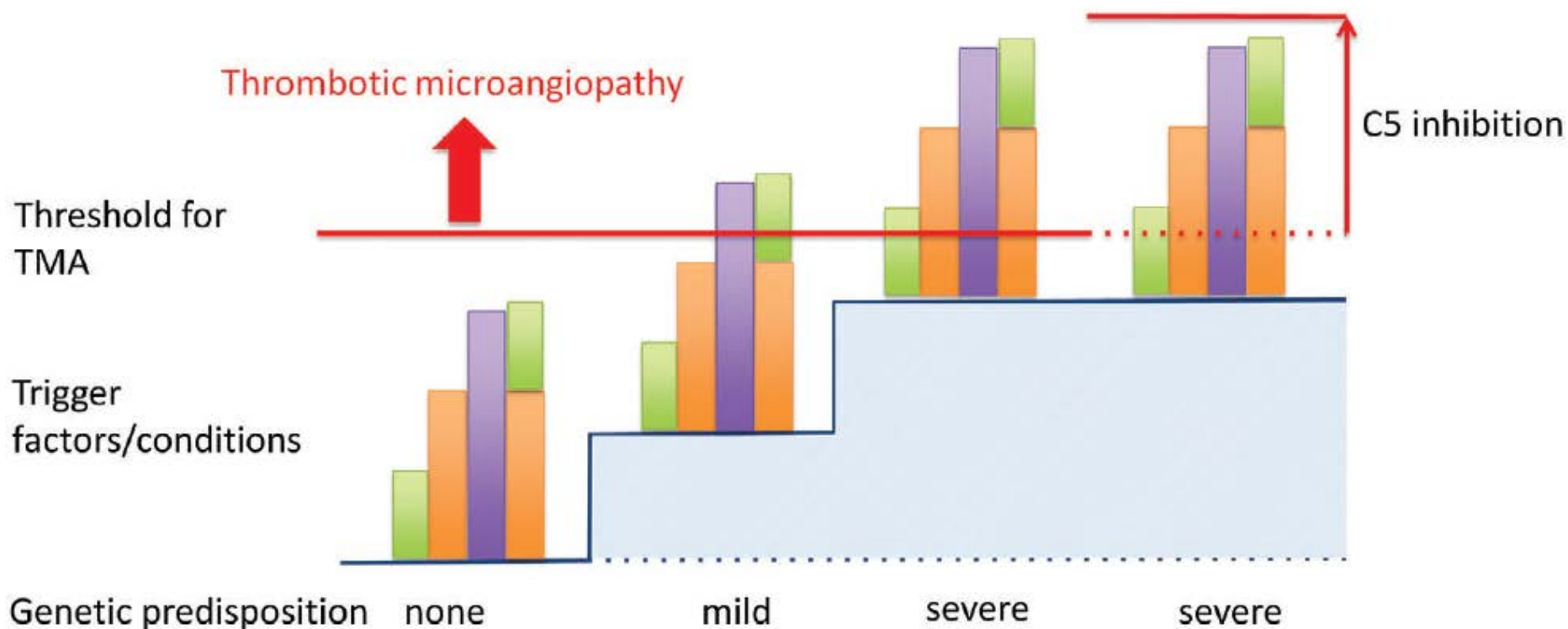
- 元々の補体制御遺伝子異常？
- 経過から**子宮筋腫の手術**を契機に発症したと考えられる
- 同様に手術が誘因となり発症した症例も報告されている
 - **子宮筋腫手術後の発症例**
(日集中医誌 2016;23;673-4)
 - **心臓移植後の発症例**
(J Heart Lung Transplant 2014;33;664-5)

aHUS = ベースの補体制御能低下に CACが加わって、TMAが発症する



aHUS (補体制御能低下)とCACの程度の和が 閾値を超えるとTMAが発症する

Multiple Hit Hypothesis

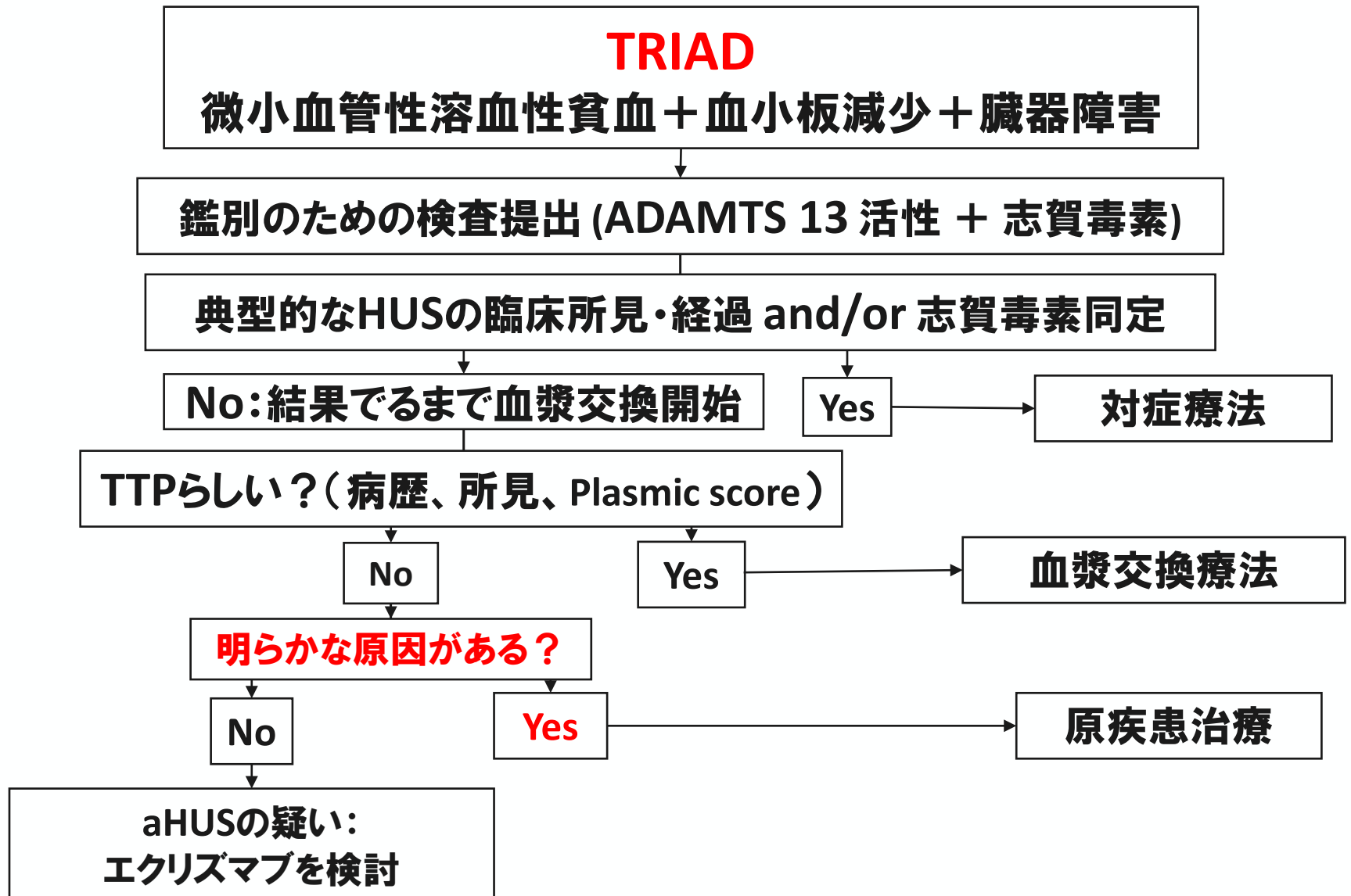


TMAを起こしうる原因

Complement activating factors?

- コバラミン C 代謝異常症
- 妊娠
- 手術・外傷
- 感染
 - 肺炎球菌
 - HIV、インフルエンザ など
- 移植(固形臓器、骨髄)
- 悪性高血圧
- 腫瘍
- 膠原病
 - SLE、強皮症、血管炎、APS など
- 薬剤
 - 抗悪性腫瘍薬(マイトマイシン C など)
 - 抗血小板薬(チクロピジン, クロピドグレル)
 - カルシニューリン阻害薬
 - 経口避妊薬
 - キニン など
- その他

TMAの診療アルゴリズム(私案)



2次性TMAの中に補体関連HUSが隠れている

Table 1. Genetic abnormalities in patients with aHUS

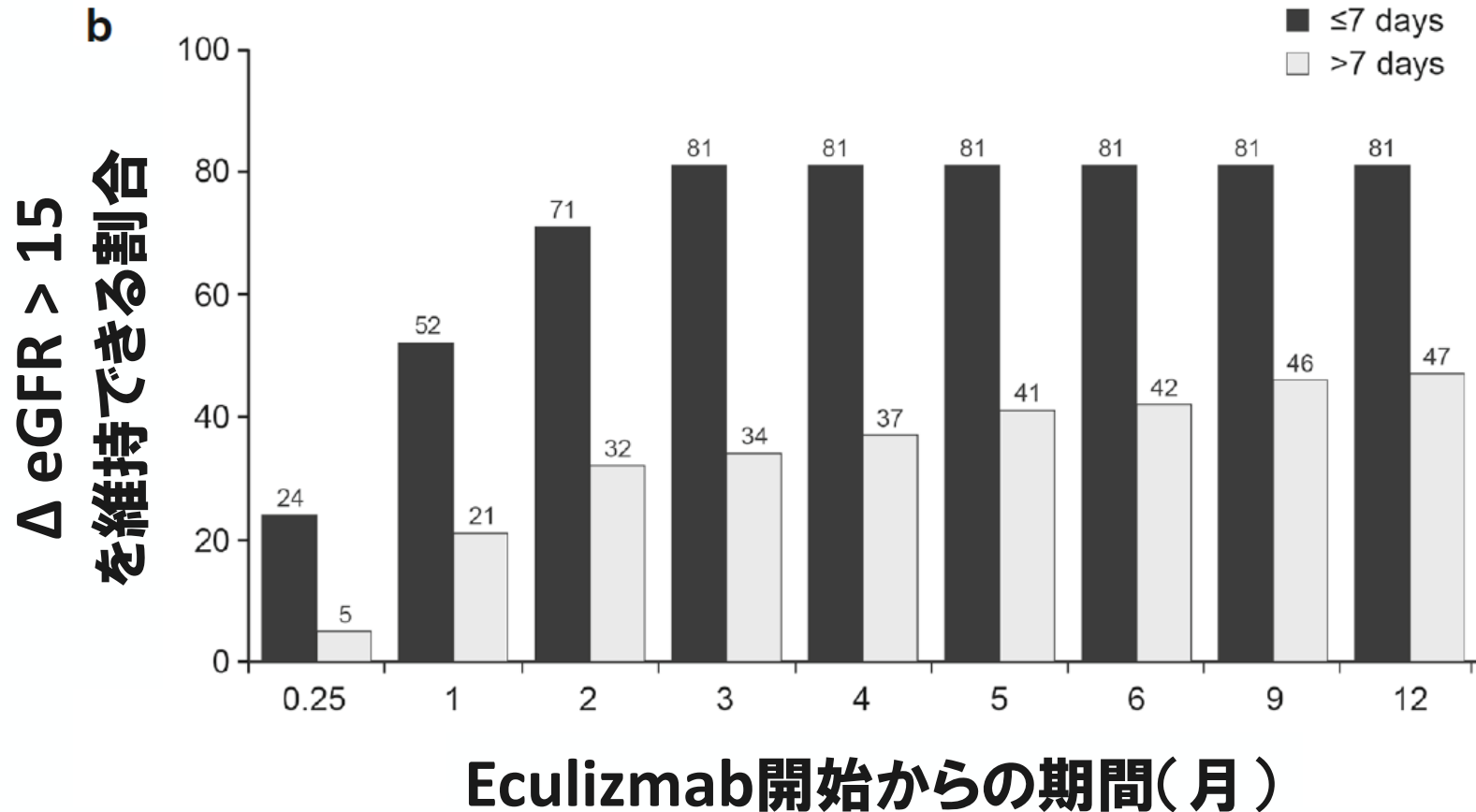
Screened Subjects	Mutations								Total	
	CFH ^a (n = 273)	CFI (n = 273)	C3 (n = 146)	THBD (n = 273)	MCP (n = 273)	Combined (n = 273)	Other ^b (n = 48)	CFH Ab (n = 149)		
Sporadic patients	191	30 (16%)	6 (3%)	8 (4%)	6 (3%)	13 (7%)	3 (2%)	4 (2%)	8 (4%)	78 (41%)
Idiopathic	144	23 (16%)	4 (3%)	7 (5%)	5 (3%)	12 (8%)	3 (2%)	3 (2%)	8 (6%)	65 (45%)
Secondary:										
Malignancy and chemotherapy	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Malignant hypertension	14	1 (7%)	—	—	—	1 (7%)	—	—	—	2 (14%)
Post-transplant HUS ^c and calcineurin inhibitors	11	1 (9%)	1 (9%)	—	1 (9%)	—	—	—	—	3 (27%)
Pregnancy-related HUS	10	2 (20%)	1 (10%)	—	—	—	—	—	—	3 (30%)
Systemic disease	3	1 (33%)	—	—	—	—	—	—	—	1 (33%)
Glomerulopathy	8	2 (25%)	—	1 (12%)	—	—	—	1 (12%)	—	4 (44%)
Familial patients	82	35 (43%)	4 (5%)	4 (5%)	7 (9%)	5 (6%)	6 (7%)	0	0	61 (74%)
Overall patients	273	65 (24%)	10 (4%)	12 (4%)	13 (5%)	18 (7%)	9 (3%)	4 (2%)	8 (3%)	139 (51%)

TMAの原疾患分類

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 移植
2015年 本診療ガイド	STEC- HUS	TTP	aHUS
			補体関連HUS 代謝関連 薬剤 感染 妊娠 疾患 移植



TMAの発症から1週間以内にEculizumab使用 のDecision Makingが必要？



症例：41歳 女性

【現病歴】

2003年よりWunderlich症候群による片腎±慢性糸球体腎炎（の疑い）で当院に通院開始（TMA症状はない様子）
長期間CKD管理を行っていたが、徐々に腎機能は悪化

2014年1月に腹膜透析を導入

同時に生体腎移植希望にて精査開始

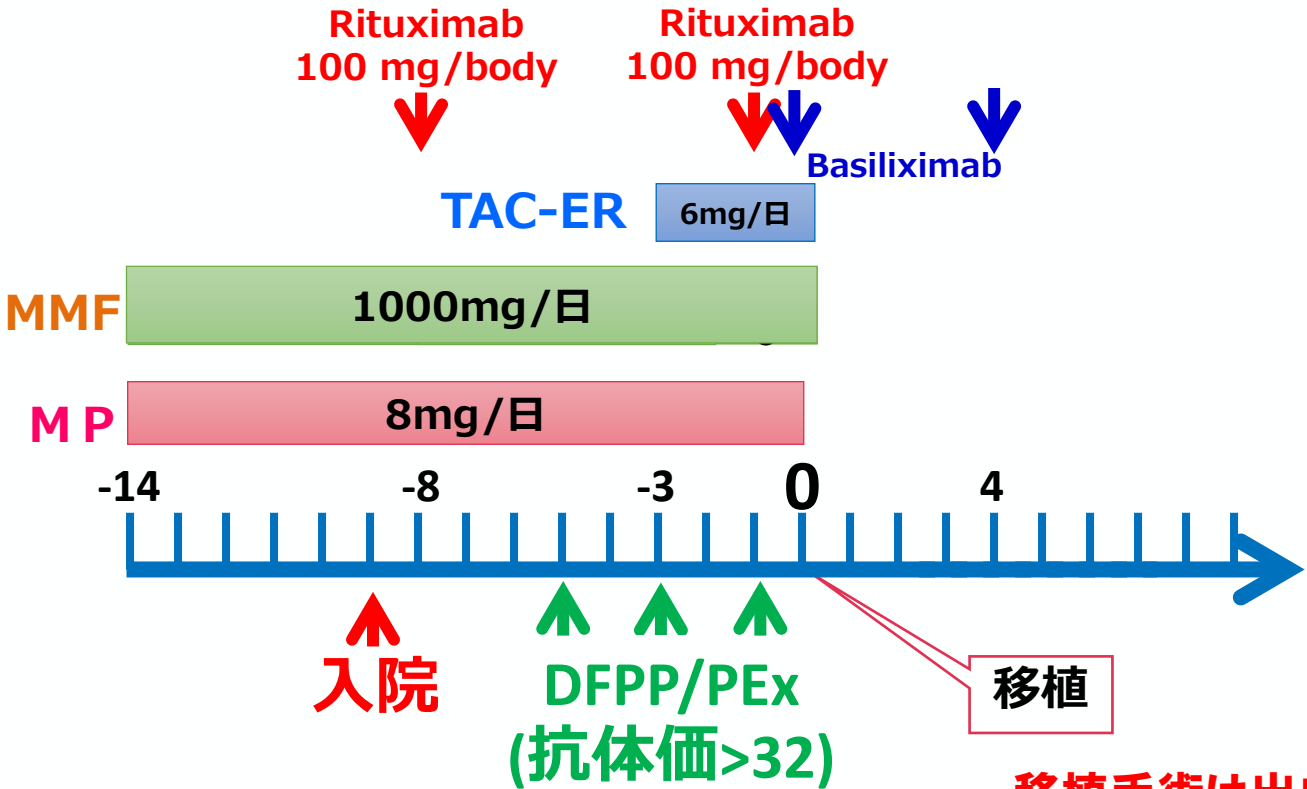
- ・ ABO不適合腎移植（A型⇒B型）
- ・ 非血縁間移植：イギリス人の夫

2014年8月21日（-14日）よりdesensitizationを開始

2014年9月4日 ABO不適合腎移植を施行

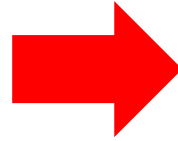
本症例のdesensitization (ABO不適合腎移植)

抗A抗体 IgM : 32	IgM : 64	IgM : 32	IgM : 32
抗A抗体 IgG:2	IgG:4	IgG:2	IgG:2



移植手術は出血も少なく
初尿も認め、順調な経過

**POD 0 手術直後
(帰室後)**



POD 1

Hb 12.8 g/dL

Plt 12.7×10⁴ /μL

LDH 241 U/L

Cr 6.71 mg/dL

Hb 9.5 g/dL

Plt 5.9×10⁴ /μL

LDH 1230 U/L

Cr 6.32 mg/dL

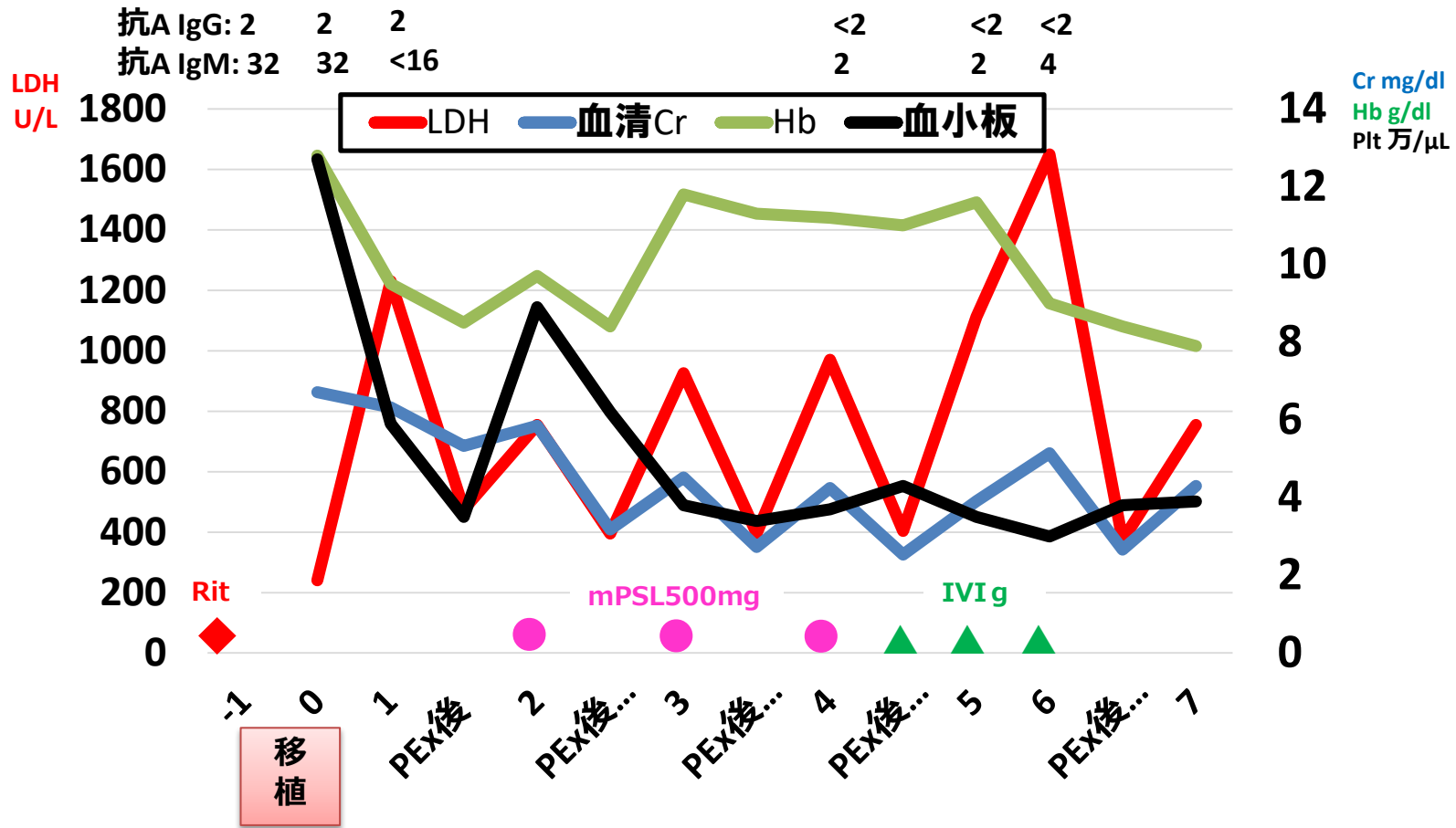
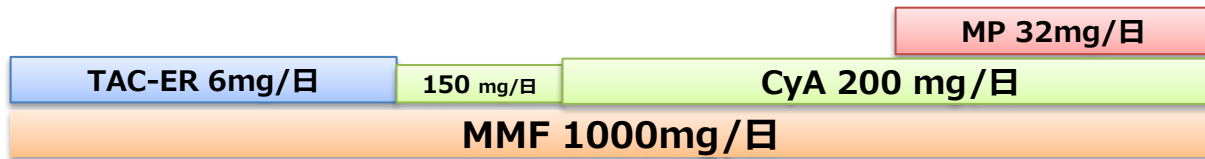
ABO不適合腎移植後 (POD1)

血栓性微小血管障害 (TMA: Thrombotic Microangiopathy)

血小板減少

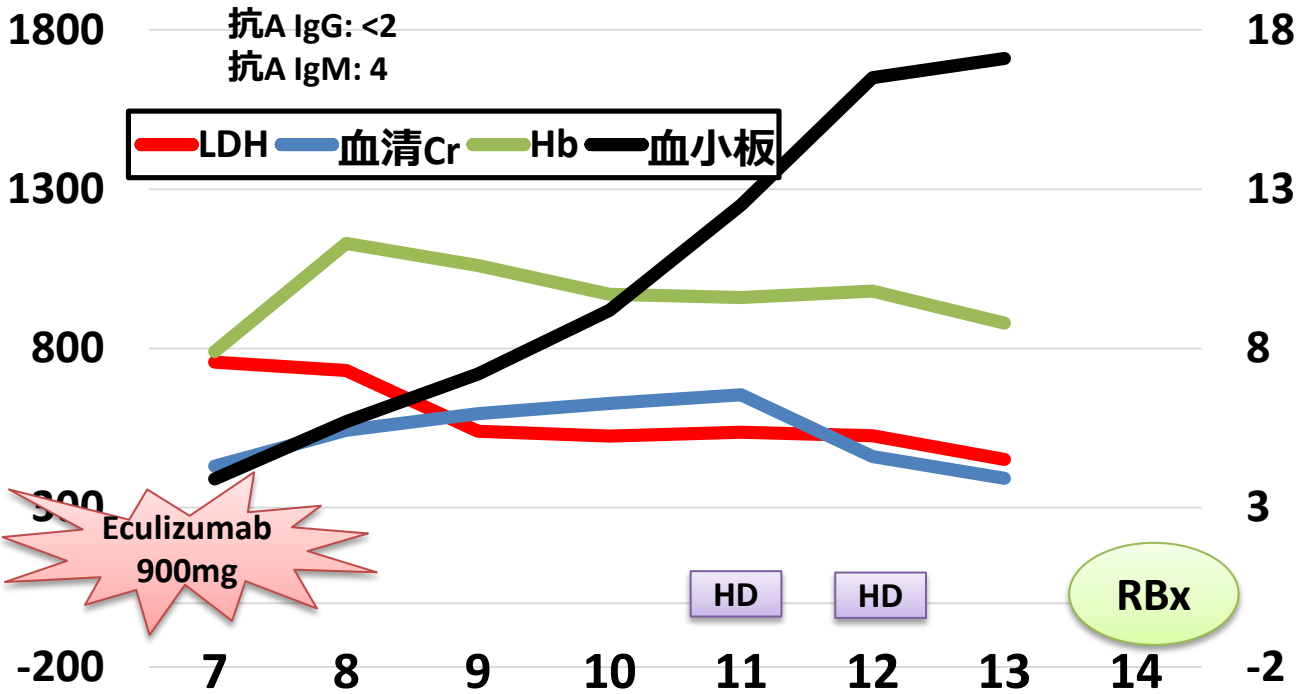
溶血性貧血の疑い (破碎赤血球なし)

臓器障害：移植腎機能障害



臨床経過② POD14まで

MP 32mg/日
MP 24 mg/日
CyA trough 150-200 ng/ml
MMF 1000mg/日



臓器移植後TMAにおける Eculizumabの効果

CNIの調整やPEXに抵抗性でも、
全例においてTMAの回復を得た。

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
2017, Vol. 23(2) 175-180

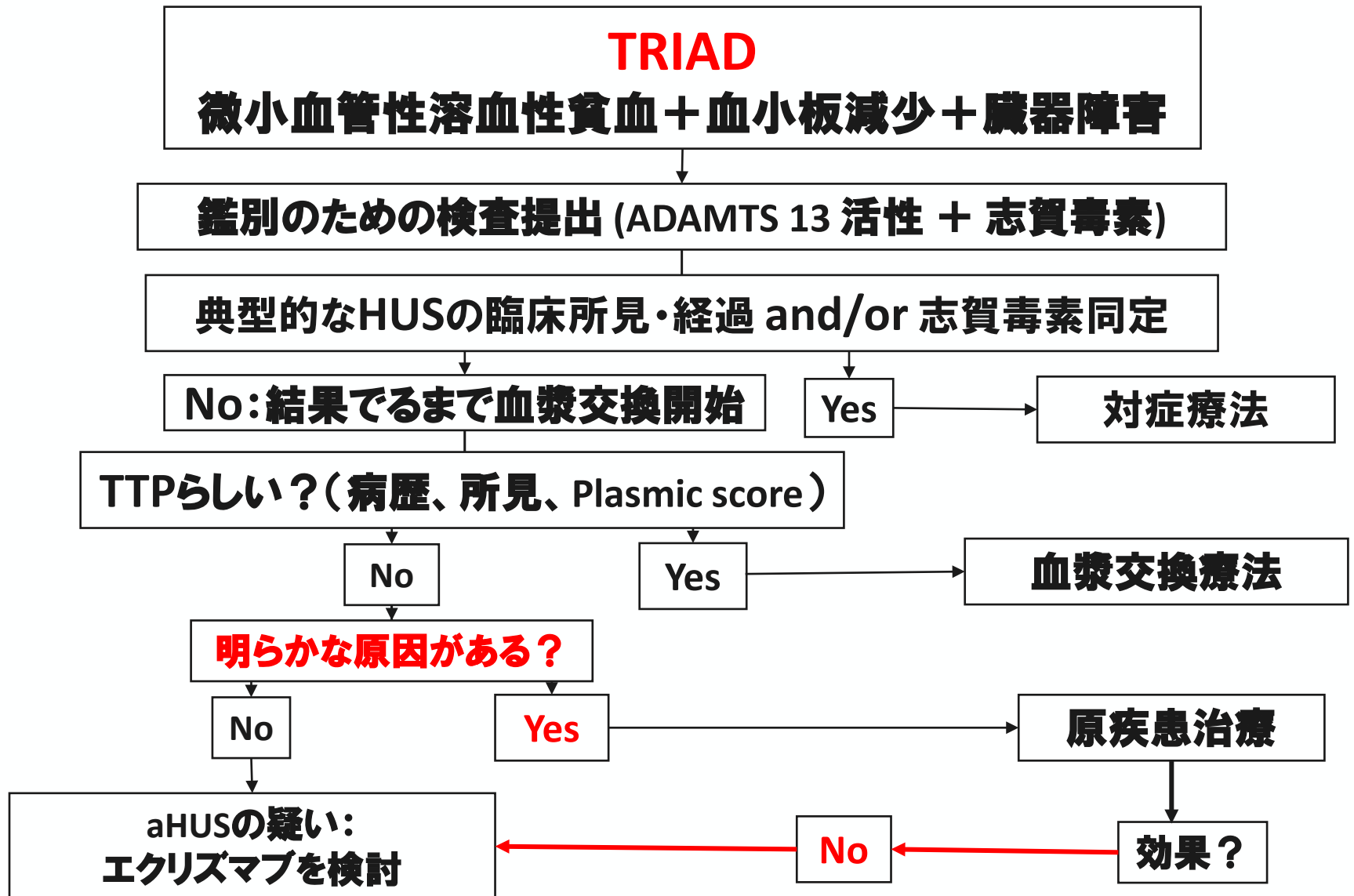
Table 1. Characteristics of Patients Receiving Eculizumab for Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy.^a

	Stem Cell Transplant (N = 9), %	Solid-Organ Transplant (N = 17), %
Age, median (range)	7 years (2-61)	35 years (27-46)
Female	33	63
Type of transplant	Allogenic 67; autologous 22; autologous-allogenic tandem 11	Kidney 41; small bowel 29; liver 12; simultaneous pancreas and kidney 12; combined lung and kidney 6
Donor status ^b	Matched 56; unmatched 44	Matched 37; unmatched 63
CNI used	100	94
Other risk factors	GVHD 83	Graft dysfunction/rejection 29
ADAMTS-13 level >10% ^b	100	100

Table 2. Treatment Received and Outcomes of Patients With Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy.^a

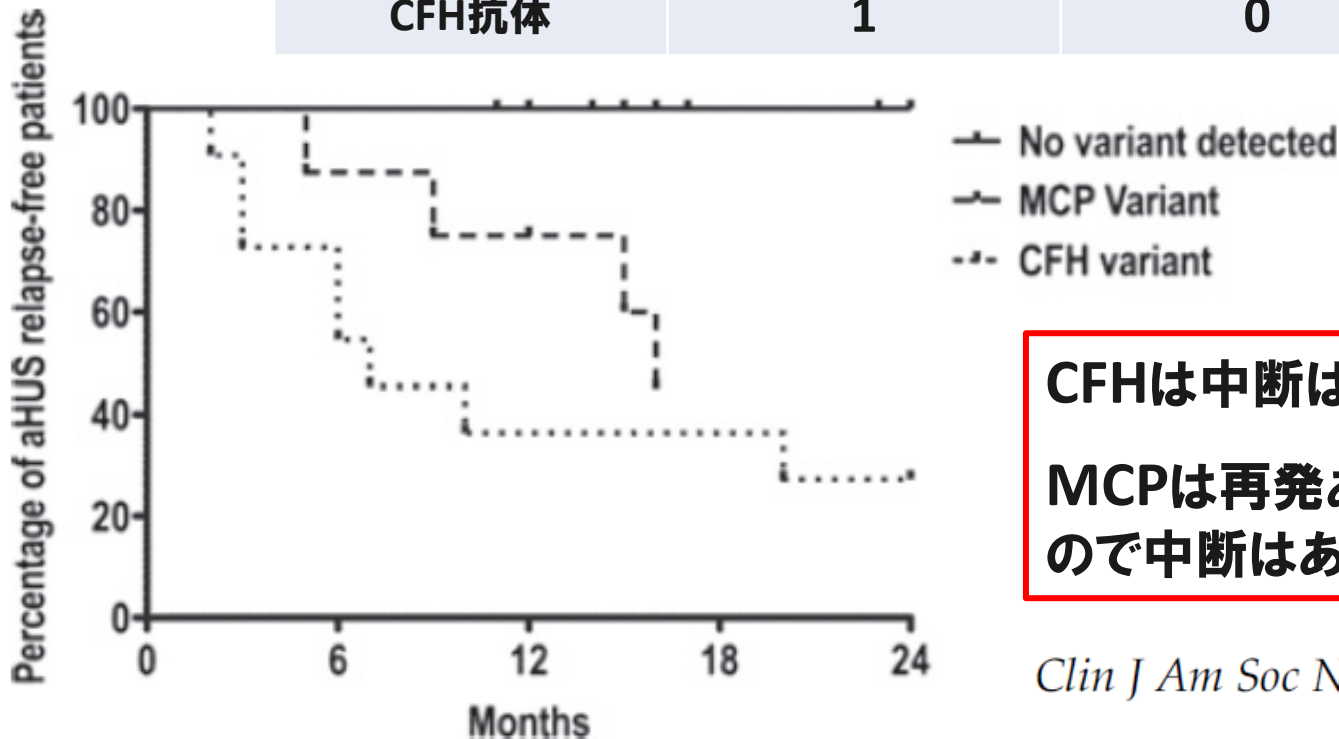
Variables	Stem Cell Transplant (N = 9)	Solid-Organ Transplant (N = 17)
Interval between transplant and diagnosis, median (range)	68 days (6-390)	10 days (3-180)
Interval between transplant and eculizumab therapy, median (range)	150 days (16-512)	22 days (11-180)
Induction received	100	82
CNI adjustment (discontinuation, dose reduction, or switch) ^b	78	77
Plasma exchange	67	35
Complications ^c	89	94
Outcome	Recovery 78; death 22	Recovery 100
Last follow-up since transplant, median (range)	52 weeks (14-113)	21 weeks (3-78)

TMAの診療アルゴリズム(私案)



Eculizumab中断は可能か？

	症例数	再発例数
CFH	11	8
MCP	8	4
C3	1	0
CFI	1	0
No variant	16	0
CFH抗体	1	0



CFHは中断は問題となりうる
MCPは再発あるが、予後が良いので中断はありうる？

Eculizumab中断は可能か？

- 症例報告では61例の中断症例中、12例 (20%) で再発

	再発例	非再発例
CFH遺伝子異常	42%	18%
発症からEculizumab開始までの期間(月;中央値)	23.5 (0.0 – 112.5)	1.0 (0.0 – 288.0)
Eculizumab使用期間(週、中央値)	19 (1 – 116)	48 (1 – 231)

- Global aHUS Registryでは296症例中、76例 (26%) で中断、12例 (16%) で再開

CFHは中断は問題となりうる

早期開始例・長期使用例で再発が少ない？

Eculizumab中断は可能か？

Bottom Lines

- ✓ Eculizumab中止後の再発は30%と多く、再発のタイミングもまちまちである
- ✓ 中止の場合は、致命的病態の再発のリスクも患者と共有する必要がある
- ✓ 再発のリスクは一部の補体制御蛋白の遺伝子異常を有する患者で特に高い（特に、CFH, MCP。日本人に多いC3遺伝子異常やCFH抗体では高くない？）
- ✓ 2次性TMA、特に固形臓器移植後では再発のリスクは少ない可能性がある
- ✓ Eculizumabの投与間隔をCH50のモニタリングで開けることができる可能性がある
- ✓ 中止後はHb, Plt, s-Cr, LDHを最初は数週毎、その後は毎月、最終的に数か月毎でモニタリングする
(尿試験紙での尿潜血＝溶血によるヘモグロビン尿 のチェックを推奨するものもいる)

		血清	血漿
sC5b-9	ng/ml	1503.7	369.9
	基準範囲	148.0 - 1243.6	37.0 - 260.6
Ba	ng/ml	1503.3	503.8
	基準範囲	419.6 - 1714.0	275.6 - 685.2
CFH	µg/ml	386.3	350.0
	基準範囲	285.9 - 710.7	229.8 - 714.6
CFH-IgG	AU/ml	1798.1	1438.0
	基準範囲	393.9 - 1069.0	393.9 - 1183.0
CFI	µg/ml	37.3	102.9
	基準範囲	28.8 - 55.6	72.0 - 139.2
C5a	ng/ml	10.94	6.80
	基準範囲	0.50 - 32.33	0.20 - 15.62
C3	mg/dl	90.7	79.7
	基準範囲	60.4 - 143.2	61.3 - 131.7
C4	mg/dl	26.2	23.3
	基準範囲	9.1 - 35.9	8.7 - 33.1
CH50	CH50/ml	9.9	9.9
	基準範囲	31.7 - 50.5	31.2 - 43.2
		血漿 (クエン酸)	
C1-inhibitor活性	%	NT	
	基準範囲	77.6 - 144.0	

sC5b-9高値 ⇒ 終末補体経路活性化状態

CFH-IgG高値 ⇒ ごく軽度で病的意義不明

CH50低値 ⇒ エクリズマブの影響

遺伝子	アミノ酸置換	homo/hetero	病因の可能性
CFH	なし		なし
CFHR5	なし		なし
C3	H16Q	hetero	アレル頻度の非常に低いバリエーションであり、病的意義は不明
CFI	なし		なし
CFB	なし		なし
MCP	なし		なし
THBD	なし		なし
DGKE	なし		なし
PLG	なし		なし

Eculizumabは安全か？

感染症リスク

髄膜炎菌(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌)などの莢膜を有する感染症

- Licht C et al. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-73.
26週のTrialを終了した35名、2年のExtensionを終了した21名に有害事象なし
- Fakhouri F, et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93.
26週のTrialを終了した**38名中2名に髄膜炎菌感染症を認めたが、共に回復した**

そのほかの感染症のリスクは？

IMMUNOLOGY ORIGINAL ARTICLE

The essential role of complement in antibody-mediated resistance to *Salmonella*

Immunology. 2018 Sep 4. doi: 10.1111/imm.13000. [Epub ahead of print]

Some Nasty Killers Have Some Capsule Protection (ひどい殺し屋の中には、**莢膜**による防御を持つものがある)

S: *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌)

N: *Neisseria meningitidis* (髄膜炎菌)

K: *Klebsiella pneumoniae* (クレブシエラ)

H: *Haemophilus influenzae* (インフルエンザ桿菌)

S: *Salmonella typhi* (腸チフス菌)

C: *Capnocytophaga canimorsus* (カプノサイトファーガ・カニモルサス)*

Cryptococcus neoformans (クリプトコッカス・ネオフォルマンس)

P: *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌)

*グラム陰性桿菌。犬咬傷などで考慮すべき起因菌。

まとめ

- ✓ TMAは予後の悪い病態という前提で考えるべきである
- ✓ TMAを認めた場合、TTP・HUS、さらには2次性TMAを除外する
- ✓ しかし、当初の鑑別はすぐに出来ない場合も多く、STEC-HUSを強く疑う場合を除き、血漿交換は許容される
- ✓ TTP/HUS/2次性TMAが除外される場合、血漿交換による血液学的寛解があってもEculizumab投与が検討される
- ✓ 2次性TMAにも補体関連HUSが隠れている可能性がある。