

遺伝子解析で早期に診断したため血漿療法を回避できた非典型溶血性尿毒症症候群

由比 直樹 今田 和典

症例は27歳女性、妊娠8週。小児期に下痢を伴わない溶血性尿毒症症候群（HUS）症状の既往があり、叔父が非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を疑われていることからaHUSの可能性が考えられ当科に紹介された。遺伝子解析の結果、補体C3の病的遺伝子変異（I1157T）が検出され、小児期の症状はaHUSと考えられた。妊娠31週1日で入院、妊娠37週2日に選択的帝王切開術を施行した。分娩直後はaHUS発症なく経過したが、分娩8カ月後に血尿を認めた。aHUSによる症状と診断し、血漿交換療法は行わずeculizumabを投与し速やかに改善した。その後は発症なく経過している。本症例ではC3機能獲得型変異であるI1157T変異を同定されaHUSの診断となった。本邦ではC3遺伝子異常が最も多く、I1157T変異の頻度が高いと考えられている。遺伝子解析より早期に診断したため血漿療法を回避した治療を行うことができた。

キーワード：非典型溶血性尿毒症症候群、血栓性微小血管症、血漿療法、エクリズマブ、妊娠

緒言

非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）は血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy, TMA）のうち、補体制御異常に関連するものである。遺伝子異常や自己抗体による補体活性化が原因となり発症する。遺伝子異常がある場合、妊娠や分娩が発症の契機となることが示唆されている。今回、我々は妊娠を契機に補体遺伝子異常を同定していたため、分娩後に血尿が出現した際に早期にaHUSと診断できたことで血漿療法を回避できた症例を経験したため報告する。

症例

患者：27歳女性。妊娠8週。

既往歴：幼少期に下痢と関連しない溶血性尿毒症症候群症状。

家族歴：叔父がaHUS（本症例の診断時は疑い）。

現病歴：無月経を主訴に前医を受診し、妊娠を指摘された。小学生、中学生時に下痢を伴わない溶血性尿毒症症候群症状による入院歴があり、叔父がaHUSを疑われていたため、aHUSの可能性が考えられ当科に紹介された。

経過：初診時、症状や血液検査で特記すべき異常なし。妊娠18週時に「非典型溶血性尿毒症症候群の診断・全国調査研究」（責任研究者：東京大学・南学正臣教授）への参加の同意を得て遺伝子解析を施行したと

ころ、C3の病的遺伝子変異であるI1157Tが検出された。妊娠31週1日より管理入院とし、入院中は週3回の血液検査、尿検査を施行した。管理入院中にaHUSが発症した際にeculizumab投与を検討していたため、予防的に髄膜炎菌ワクチンを接種した。入院中は特に症状なく経過し37週2日に帝王切開術を施行した。特記すべき異常なく術後6日目に退院した。外来で経過観察としていたが、分娩8カ月後に下痢、血尿を主訴に救急外来を受診した。

救急来院時

現病歴：救急受診の2日前に39℃の発熱を認め、近医を受診した。受診前に鶏肉の摂食歴があり、腸炎が疑われた。発熱、下痢、嘔吐の持続、血尿を呈したため当院救急外来を受診した。

入院時現症：体温37.6℃、脈拍88/分、血圧109/72 mmHg、酸素飽和度97%（室内気）、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、項部硬直なし、心音整・雑音なし、呼吸音清、腹部平坦・軟、自発痛・圧痛なし、腸蠕動音正常、下腿浮腫なし、皮疹や出血斑なし。

入院時検査所見：血小板減少、貧血、T-Bil、LDH、AST、Cre上昇を認めた（Table 1）。

臨床経過：入院時の血液検査で破碎赤血球を認めた。便培養は陰性でありSTEC-HUSは否定的であった。また、ADAMTS13活性は82.7%であり血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura,

Table 1 Laboratory data on admission

<u>Blood cell count</u>		<u>Biochemistry</u>		<u>Urine test</u>	
WBC	7,490 / μ l	CRP	8.94 mg/dl	Leukocyte	-
RBC	359×10^4 / μ l	S-GLU	104 mg/dl	Blood	3+
Hb	10.4 g/dl	TP	6.2 g/dl	Proteins	2+
PLT	1.3×10^4 / μ l	T-Bil	3 mg/dl	Glucose	-
VWF	117 %	D-Bil	0.8 mg/dl	Ketones	-
ADAMTS13 activity	0.87 IU/ml	AST	40 U/l	Urobilinogen	normal
		ALT	13 U/l	Nitrites	-
		ALP	194 U/l	Bilirubin	-
		γ -GTP	8 U/l	pH	6.5
		LDH	1,246 U/l		
		CK	94 U/l	<u>Stool culture</u>	
		Na	134 mEq/l	No growth	
		K	3.4 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		BUN	31 mg/dl		
		Cre	1.26 mg/dl		
		Haptoglobin	<10 pg/ml		
<u>Coagulation</u>					
PT	13 sec				
APTT	24.1 sec				
Fib	357 mg/dl				
FDP	19 μ g/ml				
<u>Immunochemistry</u>					
C3	87 mg/dl				
C4	18.6 mg/dl				

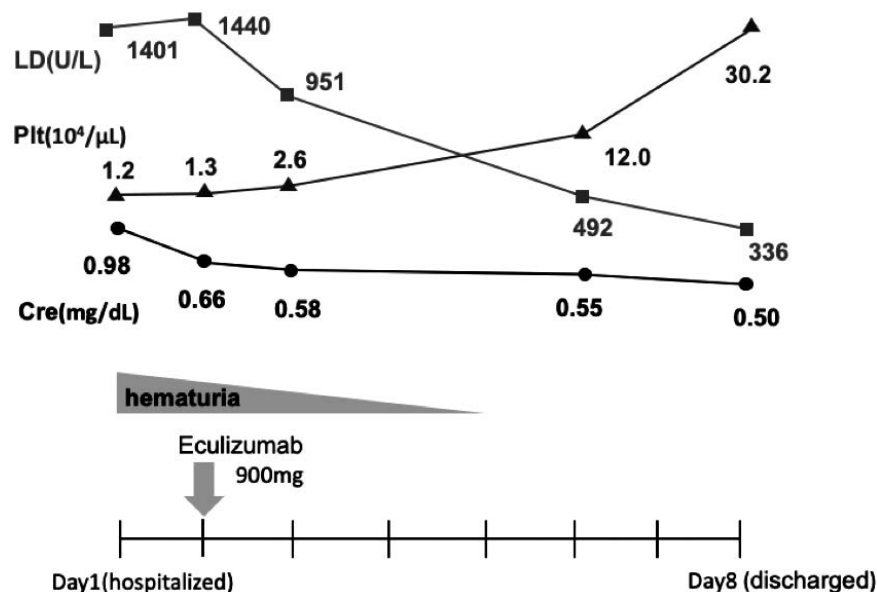


Fig. 1 Clinical Course

TTP)は除外した。本症例はC3の病的遺伝子変異を有することから検査所見と合わせてaHUSの発症と診断しeculizumab 900mgを投与した。投与後3日で血尿は改善した。血小板数は入院時1.2万/ μ lであったが、投与4日目には12.0万/ μ lまで上昇し、溶血所見は改善傾向となった。腎機能障害も投与後速やかに改善した(Fig. 1)。

本人、家族がeculizumab継続することを強く拒否されたため、投与は単回のみで終了した。その後も外来で経過観察を続けているが再発なく経過している。

考 察

本症例は妊娠を契機にC3 I1157T 遺伝子異常が同定

され、症状発現後早期にaHUSと診断できた症例である。妊娠分娩時にはaHUSを発症することなく経過したが、分娩8カ月後に腸炎を契機としてaHUSを発症した。その際にaHUSと迅速に診断できたため、血漿療法を回避し、eculizumabを使用することで速やかに治療することができた。aHUSの診断と治療について血漿療法を中心に遺伝子異常に関連して考察する。

aHUSは先天性および後天性の補体制御異常によるTMAと定義される。先天性では補体関連遺伝子異常を確認すること、後天性では抗H因子抗体を確認することで診断する。またTMAを呈し、志賀毒素産生大腸菌によるHUS (STEC-HUS)、TTP、二次性TMAが否定的で既知の遺伝子異常が認められないが、臨床

的に aHUS が疑われる場合に診断される¹⁾。本症例では家族歴と小児期の HUS 症状のエピソードから aHUS の可能性を考え、補体遺伝子異常を有する患者では妊娠の際の aHUS の発症リスクが高くなることが報告されている²⁾ため遺伝子検査を施行した。C3 の機能獲得型変異である I1157T が同定されたが、本邦においては C3 の遺伝子異常が最も多く、その中でも I1157T 変異の頻度が高いと考えられている。家族歴は C3 の遺伝子変異で多く見られる³⁾。この変異は三重県を中心とする近畿に集積して見られる傾向が示唆されており⁴⁾、患者の両親は近畿の出身であった。

aHUS に対する治療は血漿療法と C5 に対するヒト型遺伝子組み換えモノクローナル抗体の eculizumab の投与がある。臨床的には TTP や STEC-HUS、二次性 TMA などを考慮し血漿療法を考慮しながら鑑別を行い、aHUS と診断された場合に eculizumab 投与を検討する。血漿交換を行う場合は速やかに開始し、連日施行し、徐々に減量することが推奨される。身体の小さい小児患者や医療環境のため血漿交換が施行できない場合は血漿輸注が施行される。aHUS に対する血漿療法で約 70% 程度は寛解に至るとされるが、長期的には TMA の再発や腎不全の進行を認め、死亡率も高い⁵⁾。また血漿交換の場合、長期に行うことはアレルギー反応や感染症などの合併症につながる。eculizumab による治療では血小板数は 1~2 週間で回復する例が多いとされる。aHUS に対して eculizumab を投与することで約 80% の患者で血栓性微小血管障害イベントフリーを達成したと報告されている⁶⁾。小児の場合は aHUS と診断された場合は早期から eculizumab を投与することが推奨されている。血漿療法による短期的効果、長期的効果は補体制御因子異常の種類によってさまざまであることが報告されている⁷⁾。本邦において最も頻度の高い C3 の遺伝子異常では血漿療法の短期寛解率は 40~50%、長期予後として個体死あるいは腎死が 60% と報告されており、aHUS に対する血漿療法の限界を示唆するものとする。本症例では aHUS の発症時にすでに C3 の病的遺伝子変異が同定されていたため早期に診断することができ、血漿療法を施行せずに eculizumab を投与することで速やかに改善につなげることができた。eculizumab で寛解に至った場合はいつまで投与を継続するのか十分なコンセンサスがない。eculizumab 奏効例に対して投与を中止した場合は約 30% に再発が見られたが、再発時早期に eculizumab を投与することで再発後予後は良好であると報告されている⁸⁾。

本症例では患者と家族が副作用や高額であることを理由に eculizumab 継続を強く拒否され、症状が改善していたことから単回の投与で中止し経過観察としていた。eculizumab 投与で治療効果がみられない症例では高額薬剤であり、漫然とした投与は避けるべきと考える。欧米に多い CFH 遺伝子異常では eculizumab 終了後の再発が多いとの報告がある⁸⁾。C3 I1157T の遺伝子異常の場合は支持療法のみで改善する例が多く予後は良いと考えられている。幸い本症例では eculizumab 投与後 3 年以上 aHUS の再発なく経過しているが、eculizumab 投与継続の必要性に関しては症例の蓄積が必要である。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 香美祥二, 岡田浩一, 南学正臣, 他: 非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. 日本腎臓学会誌, 58: 62—75, 2016.
- 2) Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al: Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*, 21: 859—867, 2010.
- 3) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, et al: Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*, 22 (5): 1088—1099, 2018.
- 4) Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, et al: Clinical Manifestation of Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With the C3 p.I1157T Variation in the Kinki Region of Japan. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24 (8): 1301—1307, 2018.
- 5) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5 (10): 1844—1859, 2010.
- 6) Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al: A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*, 3 (11): 2013.
- 7) Noris M, Remuzzi G: Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*, 361: 1676—1687, 2009.
- 8) Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al: Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12 (1): 50—59, 2017.

SUCCESSFUL TREATMENT OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME WITHOUT PLASMA THERAPY FOLLOWING EARLY IDENTIFICATION OF C3 GENE MUTATION

Naoki Yuhi and Kazunori Imada

Department of Hematology, Japanese Red Cross Osaka Hospital

Abstract:

A pregnant 27-year-old female was referred to our hospital with suspicion of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) due to a history of HUS-like symptoms without diarrhea in childhood. Genetic analysis revealed C3 I1157T gene mutation in this patient. She was hospitalized at 31 weeks of gestation, and classical cesarean section was performed at 37 weeks. Although she had no symptoms related to aHUS in the puerperal period, she was admitted with hematuria 8 months after delivery. We diagnosed her as having aHUS and administered eculizumab, leading to rapid improvement in her condition. Among countries, C3 I1157T gene mutation is reported most frequent in Japan. Here, early identification of this gene mutation allowed us to successfully treat the patient without plasma therapy.

Keywords:

aHUS, TMA, plasma therapy, eculizumab, pregnancy