

総 説

溶血性尿毒症症候群における血漿交換療法

海 津 嘉 蔵・瓜 生 康 平

産業医科大学腎センター

Plasmapheresis for Hemolytic Uremic Syndrome

Kazo Kaizu and Kohei Uriu

Kidney Center, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine

Summary Hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the important causes of acute renal failure in both childhood and adults. Typical HUS in childhood, mainly caused by verotoxin-producing *Escherichia coli*, has a benign course and the mortality rate is less than 5%. In this form of HUS, neither plasma infusion therapy nor plasmapheresis has been demonstrated to have significant influence on the short- and medium-term clinical outcome, although renal pathological findings, such as cortical necrosis, have been demonstrated to be less severe in the patients treated with plasma infusions in multicenter randomized trials. Therefore, plasmapheresis and plasma-infusion therapy has not generally been recommended for the first choice of therapy for typical childhood HUS. On the other hand, plasmapheresis and plasma-infusion therapy improved the prognosis of atypical childhood HUS and adult HUS/TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) syndrome and are recommended for the first choice of therapy for HUS/TTP syndrome.

Key words: apheresis, plasmapheresis, hemolytic uremic syndrome, acute renal failure

1. は じ め に

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) は、1955 年に Gasser らによって報告された症候群で¹⁾、小児科領域の急性腎不全の原疾患として重要な症候群である。成人においても同様であるが、成人領域では、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) と臨床徴候が共通し、病理学的にも両者共に血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) を呈することから HUS/TTP 症候群として記載されることも多い。HUS と TTP を同一疾患の表現型の違いとして捉えるのか、別々の疾患として捉えるのかは意見の分かれるところである^{2,3)}。後者は主として小児科医の主張である²⁾。これは小児科領域の HUS の 90% 近くを占めると報告されているペロ毒素産生大腸菌による HUS (いわゆる典型的 HUS) の症候が TTP と大きく異なること (表 1) に注目した意見であるが、小児科領域でもいわゆる非典型的 HUS では、成人の HUS と同様に種々の神経学的異常を合併し TTP と区別できない症例が存在することも報告されている³⁾。これらの非典型的 HUS には、特発性や遺

伝性 HUS、自己免疫疾患に伴うものや薬剤性 HUS 等が含まれる。最近、HUS および TTP を TMA の異なる臨床表現型として捉え、その原因に基づく分類が提唱されている³⁻⁵⁾ (表 2)。

HUS に対する血漿交換療法の報告をみると、小児科領域の血漿交換療法は主としてペロ毒素産生大腸菌による HUS が対象であるのに対して、成人領域での血漿交換に関する報告の多くは HUS/TTP 症候群として報告されている。また血漿交換療法の効果の主体は、新鮮な血漿の輸注に基づくと考えられており、血漿輸注療法のみでも有効な報告が見られる^{6,7)}。従って本稿では、表 2 の概念に基づき、感染症、特にペロ毒素産生大腸菌による HUS とその他の HUS/TTP 症候群に分けて、血漿交換および血漿輸注療法の意義について概説する。

2. 感染症 (特にペロ毒素産生大腸菌感染症) に伴う HUS

本邦では、1996 年堺市を中心に集団発生した病原性大腸菌 O 157 感染に伴う HUS が記憶に新しい。欧米では、小児の HUS の 9 割がペロ毒素産生大腸菌感染後に発症しており、その 70% が O 157:H 7 による

表1 小児典型的 HUS と成人 HUS/TTP 症候群の比較

	典型的 HUS	HUS/TTP 症候群
年齢	主として小児	主として成人
発症様式	急激	緩徐
先行感染	あり	稀
基礎疾患	稀	あり
臓器障害	腎臓	脳神経, 腎
透析施行例	約 60 %	約 60 %
病理	TMA	TMA
急性期死亡率	5 %	10 ~ 14 %
1 年後の予後		
腎不全・高血圧	10 %	32 %
透析療法	0 %	26 %

TMA: thrombotic microangiopathy (文献 3, 4, 5, 13 より).

ものである。O 157: H 7 に感染した小児の 9~30% が HUS を発症したと報告されている。その他にも O 26, O 111, O 113, O 121, O 145 が検出されている³⁾。70%が血性下痢を呈し、下痢の発症後 2 週間以内に HUS を発症する。その 6 割は透析療法が必要となるが、多くは 2~3 週間で回復し、急性期の死亡率は 5%である。低 Na 血症を伴う症例では痙攣などの神経学的異常を伴うことが多いとされている^{3, 4)}。糸球体内皮細胞や細小動脈内皮細胞はペロ毒素の受容体である Gb 3 を有しており、ペロ毒素が直接糸球体内皮細胞を障害する。その結果、内皮細胞は糸球体基底膜より剥がれ、内皮下腔に血小板凝集やフィブリンの析出が生じ血栓が形成される。また内皮細胞障害は PGI₂ 産生障害や異常に高分子な vWF 重合体の産生・分泌を介して血栓形成を促進する。詳細な機序については他の総説を参照されたい^{3, 8)}。

本症に対する血症交換療法の効果については確立されていない。33 例の 5 歳以上の小児に対する血漿交換療法の retrospective study では、急性期に Ccr < 60 ml/min となった症例は血漿交換施行例では認めなかったが、1 年後の腎機能は血漿交換施行例と非施行例で有意差はなかったと報告されている⁹⁾。controlled randomized prospective study の報告はなされていない。

新鮮血漿輸注療法では multiplecenter controlled trial が報告されている。Rizzoni らは、14 歳以下の 32 例の典型的 HUS を 17 例の血漿輸注群と 15 例の対症療法のみ群に分けて検討している¹⁰⁾。血漿は初日に 30 ml/kg を投与し、その後 10 ml/kg/day で血小板数の正常化および貧血の進行が止まるまで投与した。乏尿や透析の期間、輸血回数、血小板正常化までの期間などに両群間で有意差はなく、24 カ月後にも

表2 血栓性細小血管症(TMA)の病因に基づく新分類

1. 外因性
 - a. 感染性
 - 細菌性: verotoxin-producing *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae* など
 - ウィルス性: HIV, influenza, coxsackie など
 - b. 薬剤性
 - 抗癌剤: mitomycin-C, cisplatin, bleomycin など
 - 免疫抑制剤: cyclosporine A
 - その他: quinine, cocaine など
2. 内因性
 - a. 一次性
 - 特発性・遺伝性
 - b. 二次性
 - 妊娠・分娩に伴うもの
 - 全身疾患に伴うもの(膠原病, 悪性高血圧など)

文献 4, 5, 13 より改編。

尿異常の頻度や腎機能に有意差は認められなかったと報告している。腎生検組織では、光顕では両群間に差はないものの、電顕では対症療法群で lamina rara interna の肥厚や細小動脈内皮細胞の腫大を認めたのに対し、血漿投与群ではこれらの変化は認められなかったと報告している。また Loirat らは血漿を 10 ml/kg/day, 7 日間投与した 39 例と対症療法群 40 例を比較し、1 年後の血圧、血清クレアチニンや蛋白尿に両群間で有意差はなかったが、腎生検では対症療法群の 25%で腎皮質壊死を認めたのに対して血漿投与群では認めなかったと報告している¹¹⁾。従って血漿輸注療法は、病理学的所見の増悪を阻止する可能性があるものの、短期的には臨床的所見の改善はもたらさないと考えられる。血漿投与に伴う未知の感染症の可能性や容量負荷による弊害を考慮すると、本症に対する血漿投与や血漿交換療法は積極的な適応はないというのが現在の趨勢である^{3, 12, 13)}。

一方、本症の 15~25 年後の予後を検討した報告では、25 例中発症時の腎生検において腎皮質壊死や 50%以上の糸球体に TMA の変化を認めた 15 例が高血圧や腎機能障害を呈し、うち 4 例は末期腎不全であったと報告されており¹⁴⁾、血漿投与により前述したような腎皮質壊死や TMA の変化が抑制されるとすれば、血漿投与により長期的な予後の改善がもたらされる可能性がある。しかしいずれの報告も症例数が十分ではなく、今後の検討課題と考えられる。

尚, *Streptococcus pneumoniae* などの neuramini-

dase 産生菌感染症に伴う HUS では、血漿投与は禁忌である¹⁵⁾。neuraminidase 産生菌感染症では、neuraminidase により Thomsen-Friedenreich 抗原が赤血球膜表面に露出されるが、自己血漿中には Thomsen-Friedenreich 抗原に対する補体結合性抗体が存在するために血球凝集を生じ、HUS を発症することがある。従って Thomsen-Friedenreich 抗原に対する抗体が含まれる成人血漿の投与は血小板凝集や溶血を増悪させることになり禁忌である。

3. 成人の HUS/TTP 症候群および小児の非典型的 HUS

表 2 に示す特発性や遺伝性 HUS、自己免疫疾患や妊娠・分娩に伴う HUS、薬剤性 HUS 等が含まれる。免疫複合体や薬剤など何らかの原因により糸球体および細小動脈の内皮細胞が障害され、典型的 HUS と同様の機序により本症が発症すると考えられている^{3,8)}。これらに対する血漿交換療法の有用性は確立されており、第一選択の治療となっている。血漿交換療法導入以前の生存率は 10%前後であったが、近年の報告では 90%前後と著明な改善が報告されている^{3,4)}。血漿交換が唯一有効と認められている治療であることもあり、randomized controlled study の報告はない。Bell らは、108 例の成人 HUS/TTP 症候群の患者を副腎皮質ステロイド単独 (31 例) もしくは血漿交換療法と副腎皮質ステロイドを併用 (78 例) して治療し、91%が生存し、1 年後にも後遺症はなかったと報告した¹⁶⁾。血漿交換量は 65~140 ml/kg/回とし、臨床症状の改善と検査値の正常化が得られた時点で血漿交換を中止し、血漿輸注療法 (20~5 ml/day) を 1 週間継続しているが、血漿輸注のみでは半数以上が再発したと報告している。Hayward らは、52 例の成人 HUS/TTP 症例の 67 回のエピソードに 65 回の血漿交換を行い、92%が生存し、うち 40%の患者で後遺症を認めなかったと報告している⁷⁾。血漿交換量は平均 35 ml/kg で、検査値の正常化までの期間は 3~58 日で平均 20 日であった。これらの報告では、HUS/TTP 症候群の原因別の検討は成されていない。抗癌剤投与に伴う HUS では、血漿交換の有用性は 30%と報告されており¹⁷⁾、また妊娠分娩に伴う HUS では有用であったとの報告³⁾は認められるが、症例数が少なく今後の検討課題である。日本 TTP 研究班のプロトコルでは、血漿交換量は循環血漿量の 1.5 倍 (50~80 ml/kg/回) を 3 日間連日で行い、以後循環

血漿量相当の置換を施行間隔をあけて漸減する方法がとられている。血漿輸注は 8 ml/kg/day (400~800 ml/day) を数日間行い漸減する。効果がなければ血漿交換を施行することを勧めている¹⁸⁾。治療中止は、神経症状などの臨床所見の改善と血小板数の正常化、破碎赤血球の消失、LDH の正常化を指標として決定する。

4. 血漿交換の作用機序

一般に血漿交換では、血漿中の原因物質の除去と欠乏因子の補充が行われるが、HUS に対する血漿交換では、前者としては血小板活性化に関与する因子や免疫複合体や薬剤などの内皮細胞障害性物質、後者としては血小板凝集の抑制に関わる因子などが考えられる。Ruggenti らは、再発性の HUS 症例において、アルブミン製剤を置換液として用いた血漿交換では効果が認められないことを報告しており⁹⁾、本症に対する血漿交換は主として欠乏因子の補充がその作用の主体と考えられてきている。種々の因子が想定されているが、近年注目されているものとして vWF がある。HUS 患者血中には、寛解時には異常に高分子な vWF 重合体が存在し、また急性期には正常より低分子分画に断片化した vWF が認められ、これらの異常な vWF が血小板凝集を惹起していると考えられている^{3,8)}。従って、vWF 重合体の正常な脱重合を行う depolymerase や正常な vWF 重合体の断片化を惹起する protease の阻害因子の含まれる血漿投与により病態の改善がもたらされることになる^{3,6,8)}。血漿交換では、容量負荷を生じることなく大量の血漿の投与が可能であり、血漿輸注療法単独に比して有効率が高くなるのは当然かもしれない。

5. おわりに

HUS に対する血漿交換療法の意義について、小児科領域で多く認めるいわゆる典型的 HUS と成人領域で認める HUS/TTP 症候群に分けて概説した。成人領域の HUS/TTP 症候群では、血漿交換は唯一治療効果が広く認められている治療法であり、発症早期から施行するべきと考えられる。一方、典型的 HUS では透析療法などの積極的な支持療法を中心とし、血漿輸注や血漿交換の積極的な適応を疑問視する報告が多い。しかし、前述したごとく、血漿投与を受けた典型的 HUS 症例の腎組織障害が非投与症例より軽度であったとの報告も散見され、また典型的 HUS の長期予

後が発症早期の腎組織障害の程度と相関することが明らかとなりつつあり、将来的には典型的 HUS に対する血漿交換や血漿輸注療法の意義が見直される可能性もある。

文 献

- 1) Gasser VC, Gautier E, Steck A, et al: Hamolytische-uramische syndrome: Bilaterale Nierenindennekrosen bei akuten erworbenen kamolytischen Anemia. Schweiz Med Wochensh **85**: 905-909, 1955
- 2) Kaplan BS: Another step forward in our understanding of hemolytic uremic syndromes: tying up some loose ends. *Pediatr Nephrol* **9**: 30-32, 1995
- 3) Remuzzi G, Ruggenti P: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* **47**: 2-19, 1995
- 4) Repetto H: Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* **52**: 1708-1719, 1997
- 5) Meinyk AMS, Solez K, Kjellstrand CM: Adult hemolytic-uremic syndrome. A review of 37 cases. *Arch Intern Med* **155**: 2077-2084, 1995
- 6) Ruggenti P, Galbusera M, Cornejo RP, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. *Am J Kidney Dis* **21**: 314-318, 1993
- 7) Hayward CPM, Sutton DMC, Carter WH, Campbell ED, et al: Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* **154**: 982-987, 1994
- 8) Moake JL: Haemolytic-uraemic syndrome: Basic science. *Lancet* **343**: 393-397, 1994
- 9) Gianviti A, Perna A, Caringella A, Edeforti A, et al: Plasma exchange in children with hemolytic-uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidney Dis* **22**: 264-266, 1993
- 10) Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, et al: Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: Results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* **112**: 284-290, 1988
- 11) Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, et al: Treatment of the childhood hemolytic-uremic syndrome with plasma. A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* **2**: 279-285, 1988
- 12) 伊藤 拓, 吉岡加寿夫: 溶血性尿毒症症候群 (HUS) *E. coli* O 157 感染に伴う HUS について. *透析会誌* **30**: 27-33, 1997
- 13) 白髪博司: 溶血性尿毒症症候群. *腎と透析* **41**: 217-222, 1996
- 14) Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, et al: Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* **46**: 39-41, 1996
- 15) McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, et al: Hemolytic uremic syndrome and the Thomsen-Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* **3**: 135-139, 1989
- 16) Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* **325**: 398-403, 1991
- 17) Lesesne JB: Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* **7**: 781-789, 1989
- 18) 末廣 謙, 日笠 聡, 垣下栄三: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP). *日内会誌* **86**: 923-928, 1997