

出産を契機に顕性化した妊娠関連非典型溶血性尿毒症症候群の 1 例

白井亮介*¹ 水落真里子*² 大島康子*² 眞部 俊*²
小池美菜子*¹ 新田孝作*² 波多野道康*³

A case of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome

Ryosuke USUI*¹, Mariko MIZUOCHI*², Yasuko OSHIMA*², Shun MANABE*², Minako KOIKE*¹,
Kosaku NITTA*², and Michiyasu HATANO*³

*¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University, Chiba,

*²Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, Tokyo,

*³Division of Nephrology, Department of Medicine, Yokohama Rosai Hospital, Kanagawa, Japan

要 旨

症例は 36 歳の女性、初産婦。妊娠中期から多発関節痛と CRP 持続陽性を認めており、自己免疫疾患の関与が疑われたが確定診断には至らなかった。2009 年 5 月初旬、38 週 0 日で正常経膈分娩。出産後も CRP 高値が持続した。産後 8 日目より腎機能悪化を認め(Cr 5.92 mg/dL)、乏尿となったため、産後 12 日目より血液透析を開始した。産後 11 日目より著明な血小板減少症(Plt $4.3 \times 10^4/\mu\text{L}$)と末梢血に破碎赤血球の出現や乳酸脱水素酵素高値(LDH 2,097 IU/L)、ハプトグロビン測定感度以下といった溶血所見を呈したため、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群を疑い、産後 15 日目より血漿交換(plasma exchange : PE)を開始した。PE により血小板数増加と LDH 低下を認め、血液透析も離脱した。腸管感染症の経過はなく、a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13)活性の低下はなく、ADAMTS13 inhibitor は検出されず、血栓性血小板減少性紫斑病の診断における古典的 5 徴を満たさなかったため、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical HUS : aHUS)と診断した。妊娠関連 aHUS はきわめて稀で重篤だが、PE が奏効する可能性があり、重要な症例と考え報告する。

The patient was a 36-year-old primipara. From the second trimester she had polyarthralgia accompanied by an elevated serum concentration of CRP, which was thought to be associated with autoimmune disease, but the etiology was not clear. At the beginning of May, 2009, on day 0 after the 38-week gestation, the patient had a normal vaginal birth, but after the delivery, a persistent elevated serum concentration of CRP was observed. Because of deterioration in her renal function (Cr 5.92 mg/dL) and oliguria on the 8th day postpartum, hemodialysis was initiated on the 12th day postpartum. Since we confirmed a prominent thrombocytopenia (Plt $4.3 \times 10^4/\mu\text{L}$) and some hemolytic observations, such as a high serum lactate dehydrogenase concentration (LDH 2,097 IU/L), fragmented red blood cells in peripheral blood, and undetectable haptoglobin in the serum on the 11th day postpartum, plasma exchange (PE) was initiated from the 15th day postpartum on the suspicion of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or hemolytic uremic syndrome (HUS). After the introduction of PE, the platelet count and serum LDH concentration improved immediately, followed by withdrawal of hemodialysis. Finally, we made the diagnosis of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), because there were no clinical symptoms due to an intestinal tract infection, and there was no reduc-

tion in the activity of a disintegrin and metalloproteinase with the thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13). Moreover, ADAMTS13 inhibitor was not detected, and our case did not show the 5 symptoms of Moschowitz which are the clinical diagnostic criteria of TTP. Pregnancy-associated aHUS is an extremely rare and severe disorder, however, symptoms of aHUS might respond to PE.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 58-64.

Key words : pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome, plasma exchange, thrombotic microangiopathy, withdrawal of hemodialysis

緒 言

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) は、著明な血管内皮障害に起因する微小血管症性溶血性貧血、破壊性血小板減少、血小板血栓に起因する臓器虚血を特徴とする^{1,2)}。TMA を呈する病態として、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)、悪性高血圧症、抗リン脂質抗体症候群などがある。女性特有のライフイベントである妊娠・出産後の経過中にも TMA を発症しうる。TTP, hemolysis elevated liver enzymes and low platelet count syndrome (HELLP 症候群), preeclampsia/eclampsia, 妊娠関連非典型溶血性尿毒症症候群 (pregnancy-associated aHUS : P-aHUS) がそれにあたる。

今回報告するのは、P-aHUS の 1 例である。現在まで、P-aHUS のうち産後に発症もしくは顕性化する病態には複数の呼称が存在するが (postpartum-HUS/ -HELLP syndrome/-TMA), 国際的に統一された疾患名称はない。Owens ら³⁾ は、病態解明が進んでいる HUS, TTP, HELLP の名称を組み込まない postpartum thrombotic microangiopathic syndrome (PTMS) の呼称を提唱している。しかし近年、TTP と下痢症を認める HUS を除いた TMA を aHUS として称することが多いため^{4,5)}、本稿では P-aHUS と記載することとした。

産後に発症もしくは顕性化する TMA の発症頻度はきわめて稀である。Dashe ら⁶⁾ は、1972 年から 1998 年までの間に彼らの病院で扱った妊産婦における TMA 症例数は 13 症例で、4 症例が出産前後から産後にかけて発症しているが、うち 2 症例では重度の preeclampsia を合併していたと報告している。それによると、妊娠関連 TMA は 25,000 妊娠中 1 の頻度で、そのなかでも産後発症 TMA はさらに稀 (全体の 15%) とされている。a disintegrin and metalloproteinase with the thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS13) が関与することが明らかとなった TTP は産後にも発症す

るが、その病態解明がなされたのは 1990 年代後半であり、ADAMTS13 の安定した測定が可能となったのは 2005 年頃からであるから、それ以前の報告では、産後発症 TTP と産後発症 aHUS の鑑別診断は事実上困難であったと考えられる。一方で、産後発症 aHUS の発症頻度がきわめて稀だとしても、世界における出生数は約 8,000 万人/年 (約 20 万人/日) であることから、産科医もしくは急性腎不全を扱う腎臓医は、一定の頻度で遭遇する可能性がある。

今回われわれは、産後に顕性化した P-aHUS に対して血漿交換 (plasma exchange : PE) を行い、治癒に導いた症例を経験した。同様の症例報告は過去にも散見されるが、疾患頻度、疾患重症度、倫理的側面などにおいて、PE の有効性を証明するための臨床研究が行い難い疾患であることから、症例報告の蓄積は重要と考え報告する。

症 例

患 者 : 36 歳, 女性, 初産婦

主 訴 : 尿量低下, 食欲不振, 多発関節痛, 腹痛

既往歴 : 若い頃から肥満症, 高校生時 70 kg, 最大体重は妊娠前の 83 kg。学校健診や職場健診で収縮期血圧 130~140 mmHg 程度と年齢に比べてやや血圧は高めであったが治療歴はなし

現病歴 : 2008 年 10 月, 妊娠。妊娠初期より高血圧症を認め、 α メチルドパとヒドララジンの内服が開始された。降圧治療により血圧は妊娠後期まで 140/80 mmHg 程度であった。妊娠 16 週で妊娠糖尿病と診断され食事療法が指示され、その後インスリン自己注射が開始された。2009 年 3 月 (妊娠 31 週) 頃より、CRP 上昇を伴う多発関節痛が出現し、疼痛が高度となったため、4 月初旬に入院精査となった。膠原病専門医の診察により、関節痛の原因として自己免疫疾患の関与は否定された。入院によりその症状の原因を明らかにすることはできなかったが、疼痛が自制的となったため同月下旬に退院した。退院後関節痛が再び悪化

Table. Laboratory findings

| Urinalysis | | Blood chemistry | | Immunology | |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| specific gravity | 1.015 | TP | 5.0 g/dL | IgG | 1,183 mg/dL |
| pH | 9.0 | Alb | 2.2 g/dL | IgA | 146 mg/dL |
| Protein | 3+ | AST | 61 IU/L | IgM | 76 mg/dL |
| | 0.67 g/day | ALT | 20 IU/L | CH50 | 45.8 IU/mL |
| glucose | (-) | LDH | 2,565 IU/L | C3 | 118.8 mg/dL |
| occult blood | 3+ | T-bil | 0.85 mg/dL | C4 | 30.8 mg/dL |
| Sediments | | BUN | 96.7 mg/dL | MPO-ANCA | <1.5 EU |
| RBC | 10~19/HF | Cr | 5.92 mg/dL | PR3-ANCA | <10 EU |
| WBC | 5~9/HF | Na | 130 mEq/L | ANA | <×40 |
| | | K | 4.8 mEq/L | Cl-β ₂ GP1 | <0.7 IU/mL |
| Complete blood count | | Cl | 96 mEq/L | RF | 14 IU/mL |
| WBC | 12,700/μL | Ca | 7.6 mg/dL | Cardiolipin IgG | <8 IU/mL |
| Neutrophils | 87.0 % | Mg | 2.4 mg/dL | SS-A | (-) |
| Lymphocytes | 10.0 % | Fe | 48 μg/dL | SS-B | (-) |
| Monocytes | 1.0 % | ferritin | 1,439 ng/mL | anti-DNA Ab. | <2 IU/mL |
| Basophils | 0.0 % | CRP | 12.68 mg/dL | Ds-DNA Ab. | <5.0 IU/mL |
| Eosinophils | 2.0 % | eGFR | 3.8 mL/min/1.73 m ² | anti-C1q Ab. | <1.5 μg/mL |
| RBC | 230.0 × 10 ⁴ /μL | | | anti-heparin-PF4 complex antibody | undetectable |
| hemoglobin | 6.4 g/dL | Coagulation | | | |
| hematocrit | 18.9 % | PT(INR) | 1.23 | | |
| platelet | 3.1 × 10 ⁴ /μL | APTT | 47.6 sec | Infection | |
| fragmented RBC | (+) | Fibrinogen | 608 mg/dL | HBs antigen | (-) |
| | | D-dimer | 18.12 μg/mL | HCV antibody | (-) |
| Blood gas analysis | | FDP | 56.51 μg/mL | STS | (-) |
| pH | 7.32 | ATIII | 91 % | blood culture | (-) |
| pCO ₂ | 39.9 torr | haptoglobin | <10 mg/dL | urine culture | (-) |
| pO ₂ | 84.1 torr | ADAMTS13 | 105(#1) % | | |
| HCO ₃ ⁻ | 20.0 mEq/L | | 82.3(#2) % | | |
| B.E. | -5.2 mEq/L | ADAMTS13 inhibitor | <0.5 | | |
| | | factor H | 583.5 μg/mL | | |

RBC : red blood cell, B.E. : bass excess, TP : total protein, Alb : albumin, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, LDH : lactate dehydrogenase, T-bil : total bilirubin, BUN : blood urea nitrogen, Cr : creatinine, Na : sodium, K : potassium, Cl : chloride, Ca : calcium, Mg : magnesium, Fe : iron, CRP : C-reactive protein, eGFR : estimated glomerular filtration rate, PT : thrombin time, APTT : activated partial thromboplastin time, ATIII : antithrombin3, IgG/A/M : immunoglobulin G/A/M, CH50 : complement hemolytic activity, C3/C4 : complement, MPO-ANCA : myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody, PR3 : proteinase 3, ANA : anti-nuclear antibody, Cl-β₂GP1 : cardiolipin beta2 glycoprotein1, HBs Ag. : hepatitis B surface, HCV Ab. : anti-hepatitis C, STS : serological test for syphilis, #1 : tested at SRL, #2 : tested at Mitsubishi chemical medience

し、身動きが取れなくなったため、5月初旬に受診したところ、CRP 15.27 mg/dL と著明な炎症所見を認めた。症状は多発関節痛のみで、感染症を疑うべき所見は認めなかったが、セファゾリンが投与された。その翌週、38週で誘発分娩にて出産。正常経膈分娩であった。しかし、出産後もCRP 高値が持続し、食欲不振と関節痛が持続し、産後11日目に腹痛が出現、その後乏尿となったため当科にコンサルトとなった。

家族歴・アレルギー歴：母に高血圧症、父に軽度耐糖能異常、叔母に妊娠中毒症

嗜好：喫煙なし、飲酒なし

入院時現症(当科コンサルト時)：身長 154.0 cm, 体重 79.5 kg, 体温 36.5°C, 血圧 165/95 mmHg, 脈拍数 94 拍/分, 意識清明。結膜貧血あり。表在リンパ節触知なし。甲状腺腫大なし。胸部聴診上, 正常肺胞音, 過剰心音聴取なし。腹部全体に自発痛あり, 圧痛なし。皮膚に皮疹なし

検査所見(Table)：産後12日目の検体検査にて, 著明な血小板減少(Plt 3.1 × 10⁴/μL)を伴う溶血性貧血(Ht 18.9%, 末梢血に破碎赤血球の出現, LDH 2,565 IU/L, ハプトグロビン感度以下), 急性腎障害(Cr 5.92 mg/dL)を認めた。造影

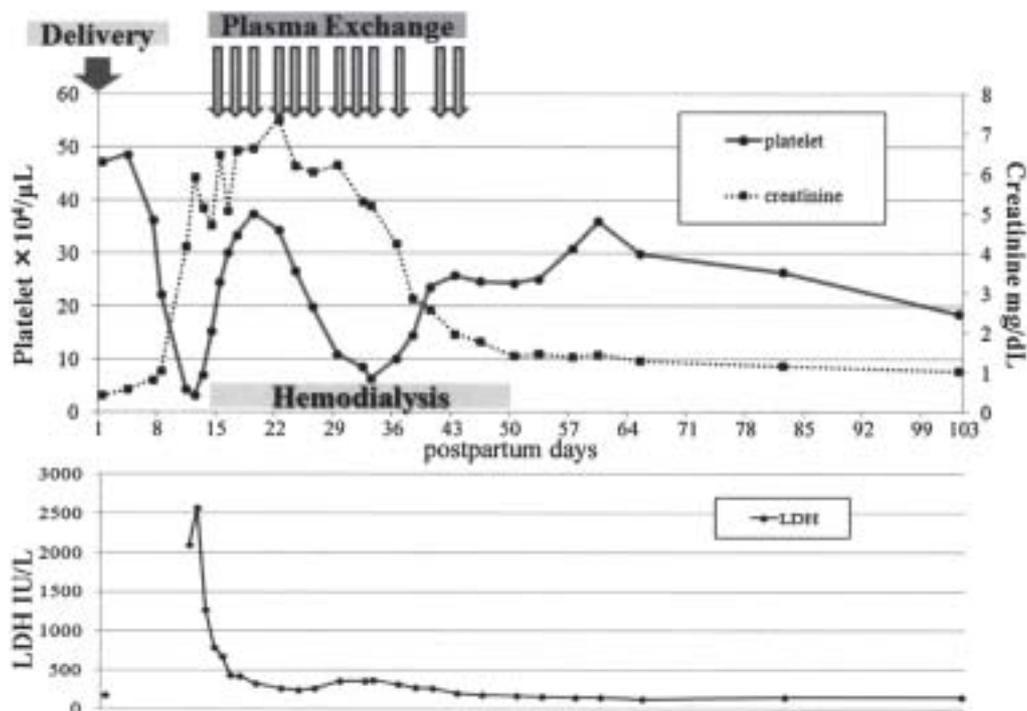


Fig. Clinical course

CT では腎臓の楔形の造影効果を認めた。胸部 X 線写真では心胸郭比の拡大を認めた。

入院後臨床経過 (Fig.) : 38 週で誘発分娩にて出産し、その後、溶血性貧血を伴う血小板減少と腎機能悪化を認め、出産を契機に発症した TMA と考えた。乏尿に対して利尿薬を投与したが反応せず、産後 12 日目より血液透析を開始した。TMA の鑑別診断として TTP も考えられたことから、産後 15 日目より新鮮凍結血漿 (FFP) を置換液 (30 単位/回) とした PE を開始した。PE を開始し速やかに血小板は増加し LDH も低下した。しかし、PE を中止したところ再び血小板減少を認めたため、PE を再開し、採血データを見ながら PE を繰り返すうちに (計 12 回施行)、血小板は減少しなくなり、尿量は増加、その後血液透析も離脱した。

出産より約 1 年後、血清 Cr 0.75 mg/dL, Ht 37.4 %, Plt $19.6 \times 10^4/\mu\text{L}$, CRP 0.10 mg/dL で、尿所見異常も認めず再燃なく経過した。

考 察

最近、日本腎臓病学会において aHUS の診断基準が上梓された⁵⁾。aHUS は臨床現場において発症と同時に確定診断を得ることが事実上困難であり、同様な TMA 病態をきたす各疾患との詳細な鑑別診断を要する。

本症例では、各種自己抗体は陰性であったことと、理学所見において膠原病を疑う所見は認めず、自己免疫疾患、膠原病の関与は考え難かった。HUS、感染症との鑑別において、CRP 上昇と白血球増多を認めたものの、腹痛はあったが症状は一時的、一般的な HUS における重篤な消化器症状を認めず、便通は正常、X 線・CT では肺炎は認めず、尿混濁もなく、産後 8 日目に検査所見で TMA を認めた時点における血液培養・尿培養検査では有意菌の検出はなかった。これらより、HUS や感染症を基礎疾患とした TMA ではないと考えられた。播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) スコアは 7 点 (臓器症状 1 点, FDP3 点, 血小板数 3 点) と点数は満たすが、産科領域疾患は除外規定とされている。いずれにしても、DIC をきたすような重症感染症、重篤な循環不全や多臓器不全は認めず、出血傾向は認めず DIC に該当する病態ではないと判断した。妊娠中より CRP 上昇を認めていたものの、妊娠中には TMA に伴う検査異常 (血小板減少, 溶血性貧血, LDH を含む肝酵素上昇, 腎機能悪化) は認めなかったことから、HELLP 症候群とは診断せず、高血圧症は一定の管理ができており尿蛋白陰性で経過していたことから、preeclampsia の診断にはならなかった。また、透析と PE の開始から約 10 日後に ADAMTS13 活性の低下がなく、ADAMTS13 inhibitor が検出されないことが判明した。TTP

の発症には ADAMTS13 が関与することが明らかになってはいるが、臨床診断においては今でも Moschowitz による古典的 5 徴候が利用される場合が多い。本症例においては ADAMTS13 だけでなく、臨床症状においても発熱と動揺性精神神経障害を認めず、古典的 5 徴候を満たしていなかった。これら考察により aHUS と診断した。

産後 TMA の病態把握のために解決すべき問題の一つは、疾患概念・疾患名の統一である。HELLP 症候群と preeclampsia/eclampsia は妊娠中に発症する TMA であり、その治療は速やかな妊娠の終了(termination)である。典型的には termination により速やかに症状は改善し、一般的には PE が適応されることはない。termination 後にも症状が遷延する重症型の HELLP 症候群や preeclampsia/eclampsia の存在が知られているが、その病態が妊娠中より発症した TMA が遷延しているだけなのか、aHUS を新たに合併したのかは不明である。産後発症 aHUS は出産後に発症するという点において、HELLP 症候群や preeclampsia/eclampsia とは明らかに病態が異なると考えられる。TTP は発症時期にかかわらず ADAMTS13 活性低下に伴い発症する病態である。ADAMTS13 活性の低下が確認できれば確定診断となるが、ADAMTS13 活性低下を認めず、古典的 5 徴を満たさない症例は aHUS と診断すべきかもしれない。前述したように、ADAMTS13 の測定系が安定したのが 2005 年頃であるから、それ以前の報告では、産後発症 aHUS と産後発症 TTP の鑑別は ADAMTS13 で行うことは事実上困難であり、古典的 5 徴に依存していたと考えられる。われわれの症例と同様に、妊娠中には TMA 病態を認めず、産後に TMA を発症した postpartum-HUS/-HELLP 症候群(妊娠中に発症した症例を除く)/-TMA として報告されてきた疾患群は、同一疾患、もしくは同一病態である可能性がある。

P-aHUS は、妊娠中から産後数週間以内に発症する aHUS を指す。ほとんどすべての妊娠・出産において、このような病態は生じえないという事実からは、P-aHUS を発症する母体には何らかの先天的な脆弱性の存在が考えられる。近年、補体制御因子である factor H や factor I などの遺伝子変異や補体制御因子への自己抗体保持による補体第 2 経路の機能異常に伴うと考えられる TMA が知られるようになった⁷⁾。Fakhouri ら⁸⁾は、P-aHUS 症例の 86% に補体制御機構を司る遺伝子(factor H(FH), Factor I, membrane cofactor protein(MCP), C3)に異常を認め、補体制御因子の量的減少も aHUS 発症リスクになりうると報告している。最近、日本人 aHUS 症例における補体制御因子の遺伝子解

析結果が報告され、同様に FH などの遺伝子変異が報告された⁹⁾。しかし現時点では、臨床現場での補体制御因子の量的・質的診断は困難である。本症例においては、病状回復後に測定した FH の血漿濃度は低下していなかったが、補体制御因子の遺伝子解析までは行っておらず、蛋白質の機能異常が背景に存在していた可能性も考えられる。

本症例では妊娠経過中に関節痛と CRP 上昇を認めていた。妊娠中の多発関節痛は決して稀ではなく¹⁰⁾、肥満症例では症状がより出やすいことが指摘されているが、CRP 上昇の遷延は明らかな異常所見である。関節痛、CRP 上昇ともに、産後に PE を行った後には陰性化し再燃を認めなかったことから、産後に発症した TMA の一連病態と捉えたほうが合理的と言えるだろう。Xu ら¹¹⁾や Girardi ら¹²⁾は、通常妊娠における胎児の免疫寛容は母体側の C3 変換酵素活性を母体側からだけでなく、胎児側の補体制御因子である decay-accelerating factor(DAF), MCP, FH などが負に制御することで可能としていると報告している。Fakhouri ら⁸⁾はこれらの報告を受けて、補体制御因子異常が存在する母体が出産により補体第 2 経路が賦活化されると、賦活化された補体を母体側の補体制御因子のみで抑えることができない場合に aHUS を発症させるとしている。さらに、Fakhouri らは P-aHUS のうち、79% は産後に発症しているが、21% は妊娠中より発症したと報告している。これは、P-aHUS を発症する症例は、臨床的に顕性化するの産後であっても、妊娠中から補体制御異常をきたしている可能性があり、妊娠中は胎児由来の補体制御因子によりかろうじて TMA の発症を免れている可能性を示唆させる。本症例における多発関節痛と CRP 上昇は、妊娠中から生じていた過剰な補体活性化、補体制御異常を反映したものと考えられる。

妊娠・出産に伴う TMA の代表疾患である TTP, HELLP 症候群と preeclampsia/eclampsia の病態解明は進んでいる。TTP は妊娠中にも産後にも発症することが報告されており、ADAMTS13 活性低下に起因し、von Willebrand 因子の重合体形成による血小板血栓を惹起し発症する^{1,2)}。また、ADAMTS13 inhibitor(主に IgG 型自己抗体)の存在でも発症する。HELLP 症候群は、典型的には preeclampsia を合併した妊娠第 3 期に発症する重症度の高い疾患である¹³⁾。HELLP 症候群の母体側の発症リスク因子として、Factor V, Fas, vascular endothelial growth factor(VEGF)などの遺伝子変異の関与が指摘されている¹⁴⁾。また、HELLP 症候群における肝機能障害は、胎盤由来の FasL により産生亢進を受けた TNF α による肝細胞毒性によると考えられている¹⁵⁾。

preeclampsia/eclampsia は、胎盤機能維持のために分泌される placenta growth factor とその decoy receptor である soluble VEGF receptor-1, transforming growth factor 1β とその decoy receptor である soluble endoglin とのバランスが崩れることに起因した血管内皮機能の破綻により発症することが報告されている^{16,17)}。

PE の有効性が証明されている TTP においては、疾患を積極的に疑った場合には、ADAMTS13 の測定結果を待たずに PE を開始すべきであるといわれている¹⁸⁾。Fakhouri ら⁸⁾は、産後発症 aHUS の 21 症例(うち 4 症例は妊娠中より発症)に対してほぼ全例に PE を行っているが、腎機能においては観察期間内に 76% の症例が末期腎不全に陥ったと報告しており、aHUS 症例における腎機能に対しての PE 効果は懐疑的である。われわれが文献検索した限りでは、妊娠・出産に伴い発症した TMA に対して PE が有効であるとの症例報告^{19~24)}においても、多くは一定の腎機能障害を残しているが、PE 開始に伴い TMA 病態から速やかに脱しており、生命予後の改善は得られる可能性がある。われわれの症例では、PE は TMA 病態からの改善だけでなく、腎機能においても明らかに有効であった。本症例では、妊娠中の血清 Cr 値 0.5 mg/dL に対して、退院時には血清 Cr 値は 1.0 mg/dL 程度で、その 1 年後には血清 Cr 値は 0.7 mg/dL 程度で経過しており再燃は認めなかった。妊娠中は体液量増加に伴い血清 Cr 値は軽度低下することを考慮すれば、概ね明らかな後遺症を残さずに治癒したと考えられる。

近年、aHUS 症例において、humanized anti-C5 monoclonal antibody であるエクリズマブが使用可能となり、その有効性が報告されてきている^{25~27)}。P-aHUS に対しての効果は不明だが、主病態が補体制御因子の機能異常に基づくものであるなら、効果は期待できるかもしれない。なお、わが国においては、2013 年 9 月より aHUS に対しての使用が認可されたばかりである。既述したように、臨床現場で発症と同時に aHUS を診断確定することは事実上不可能であり、薬剤使用については慎重に対応する必要があると考えられる。当然ながら、より TTP を疑う症例においてはまず PE を選択すべきである。

PE は、FFP による感染症リスクや高額な治療であることなどの理由から、全例に対して行うべきであると安易に結論することはできない。治療有効性を証明するためには適切な臨床研究が必要だが、P-aHUS では、疾患頻度、疾患重症度、倫理的側面などにおいて臨床研究が行い難い。しかし P-aHUS は、周産期死亡率、妊産婦死亡率への寄与も

大きい重篤な疾患であり、さらに、母体死亡が残された子供の成長に与える悪影響は計り知れない。そのため、1 例でも多い症例報告の蓄積は、患者に治療のチャンスを与えることになると思う。既述したように、P-aHUS における PE は、腎予後改善への寄与度は示されていないが、生命予後の改善は得られる可能性がある。発症部署は産科であるが、血漿交換・血液透析の実施と管理は腎臓医が担当する病院が多いと思われるため、腎臓医も疾患と病態を認識しておく必要があるだろう。われわれ腎臓医は、産科医より相談を受けた際に、速やかに病状を把握し治療開始について検討することが重要である。

結 語

P-aHUS は、妊娠・出産に伴う TMA のなかでもより高度な臓器障害を呈し、かつ、周産期死亡に直結する重篤な疾患である。今回われわれは、適切な時期に PE を開始することにより、明らかな腎機能障害を残さずに治癒に導いた症例を経験した。TTP のみならず、P-aHUS においても PE が有効と考えられる症例が存在するため、確定診断に至らない P-aHUS は PE を含めた治療計画が望ましい可能性がある。また、妊娠中に原因不明の CRP 上昇を認める症例においては、妊娠中はもちろん、産後の経過にも注意を払う必要があるかもしれない。

謝 辞

factor H の測定をしていただいた神戸常盤大学保健科学部医療検査学科教授の畑中道代先生、同大学客員教授の北村肇先生に感謝します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 589-600.
2. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1927-1935.
3. Owens MY, Martin JN Jr, Wallace K, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, Martin RW. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2013 ; 48 : 51-57.
4. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome : diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013 ; 33 : 27-45.
5. 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安

- 田 隆, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸季可, 藤村吉博, 吉田瑤子. 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. 日腎会誌 2013 ; 55 : 91-93.
6. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. Obstet gynecol. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1998 ; 91 : 662-668.
 7. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676-1687.
 8. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 859-867.
 9. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013 ; 54 : 238-246.
 10. Choi HJ, Lee JC, Lee YJ, Lee EB, Shim SS, Park JS, Jun JK, Song YW. Prevalence and clinical features of arthralgia/arthritis in healthy pregnant women. *Rheumatol Int* 2008 ; 28 : 1111-1115.
 11. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science* 2000 ; 287 : 498-501.
 12. Girardi G, Prohászka Z, Bulla R, Tedesco F, Scherjon S. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition. *Mol Immunol* 2011 ; 48 : 1621-1630.
 13. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 924-928.
 14. Abildgaard U, Heimdahl K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) : a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 ; 166 : 117-123.
 15. Strand S, Strand D, Seufert R, Mann A, Lotz J, Blessing M, Lahn M, Wunsch A, Broering DC, Hahn U, Grischke EM, Rogiers X, Otto G, Gores GJ, Galle PR. Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 849-858.
 16. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA, Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 672-683.
 17. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA ; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 992-1005.
 18. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, Raskob GE. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003 ; 102 : 60-68.
 19. Hamada S, Takishita Y, Tamura T, Naka O, Higuchi K, Takahashi H. Plasma exchange in a patient with postpartum HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 1996 ; 22 : 371-374.
 20. Forster JG, Peltonen S, Kaaja R, Lampinen KI, Pettila V. Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 955-958.
 21. Anacleto FE, Cifra CL, Elises JS. Postpartum hemolytic uremic syndrome in a 17-year old Filipina primigravid. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1283-1285.
 22. Obeidat B, MacDougall J, Harding K. Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2002 ; 109 : 961-962.
 23. Iannuzzi M, Siconolfi P, D' Angelillo A, Capuano M, Tufano L, Macri M. A postpartum hemolytic uremic syndrome-like syndrome in a patient with preeclampsia : description of a clinical case. *Transfus Apher Sci* 2006 ; 34 : 11-14.
 24. Shrivastava M, Modi G, Singh RK, Navaid S. Early diagnosis and management of postpartum hemolytic uremic syndrome with plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2011 ; 44 : 257-262.
 25. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, Kirschfink M, Zipfel PF, Roedel S, Vester U, Ring E. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1312-1316.
 26. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, Kribben A, Zimmerhackl LB, Janecke AR, Nagel M, Kirschfink M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 542-544.
 27. Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Muñoz M, Casquero A, Nieto J. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 2323-2326.