

序に変えて

徳島大学大学院・HBS 研究部小児科
香美祥二

従来より、非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) は非常に稀で (2 人/100 万人)、有効な治療もなく、発症 1 年後には半数が末期腎不全に陥り、1/4 が死亡するという予後不良の疾患であった。1980 年代から施行されてきた血漿輸注、血漿交換などの血漿療法 (plasma therapy) は、一部の症例で奏効例が認められるものの長期予後の改善には大きく寄与していない。しかし近年、aHUS 患者の約半数に補体調節因子の異常があることが判明し、抗 C5 モノクロナール抗体 (ecelizumab : ECU) が補体介在性 aHUS のブレイクスルー治療薬として考えられるようになった。実際、2011 年から欧米では ECU が aHUS のオーファンドラッグとして承認され実地臨床の場で成果をあげている。わが国でも 2013 年 2 月に日本腎臓学会と日本小児科学会との合同ワーキンググループによる aHUS 診断基準が公表された後、9 月には ECU が保険収載され、aHUS 患者の診療体制が徐々に整ってきた。現在、新規 aHUS 患者において ECU による改善例や寛解導入例が報告されるようになってきている。本号では、aHUS の病態の更なる理解と治療による予後改善に向けて、類似の病状を呈する血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS) を aHUS とともに取り上げ、以下の項目につき解説をお願いした。

1) TTP/HUS/aHUS の腎病理組織の特徴

三疾患の共通病理である血栓性微小血管症 (TMA) についての病理学的総論と各々の腎病理像の特徴、他の TMA を呈する疾患の病理所見について、数多くの図を用いて明快に解説していただいた。TMA の原因の鑑別や病態解明には組織学的バイオマーカーの開発が望まれる (三井亜希子先生、清水章先生)。

2) TTP の病態生理、臨床症状、診断法

最新の TTP の病態解析と治療の現状とその問題点につき、奈良医科大学 TMA 解析センターのデータも用いて解説していただいた。TTP 診断に重要な ADAMTS13 活性測定法についても言及していただいている (藤村吉博先生、石西綾美先生)。

3) HUS の病態と臨床症状

HUS に関する新しい知見も集積しつつある。特に、志賀毒素産生性大腸菌 (STEC)、肺炎球菌、コバラミン C 代謝異常、そして、最近注目されている DGKE (diacylglycerol kinase ϵ) 遺伝子異常によるものについて病態、疫学、臨床症状を解説していただいた (服部元史先生)。

4) 補体・凝固関連 aHUS の病態

aHUS の病態解明が急速に進んでいる。最近、補体調節因子異常を原因とする aHUS に加えて、凝固系因子の遺伝子異常も aHUS 発症の原因となることが明らかになってきた。それらによる aHUS の病態や臨床経過、予後についての最新情報をまとめていただいた (加藤秀樹先生、吉田瑤子先生、南学正臣先生)。

5) 薬剤および臓器移植関連 aHUS

さまざまな薬物治療や臓器移植の際にも aHUS は発症する。そこで、原因薬剤に関する知識と発症病態、移植関連では特に腎移植後の aHUS 再発および *de novo* aHUS について詳細に解説いただいた(松井勝臣先生, 安田隆先生)。

6) HUS の治療

わが国では毎年 4,000 人以上の STEC 感染者が発生し、例年 100 人弱が HUS を発症している。一般臨床的にも重要な STEC による HUS の疫学や治療法につき、EBM の観点から解析し理論的に説明していただいた(伊藤秀一先生)。

7) TMA における血漿交換療法

TMA は無治療ではきわめて予後不良であり、早期の適切な治療が必須である。TMA 症状を呈する TTP/HUS/aHUS に対する血漿交換療法の意義と効果について、各疾患の病態を考慮したうえで説明をしていただいた(坂井宣彦先生, 和田隆志先生)。

8) ECU による aHUS 治療

補体介在性の aHUS における ECU 治療は最近の話題である。ECU の分子構造とそれに基づく薬効機序, 臨床効果, 効果判定の指標, 薬剤による有害事象と予防策, 治療適応を判断するうえで重要な診療のプロセスを, 国内外の ECU 治療例を分析して具体的に解説していただいた(澤井俊宏先生, 奥田雄介先生, 坂井智行先生)。

以上の内容は, TTP/HUS/aHUS に関する事項の最先端知見をくまなく網羅しており, 執筆者の熱意溢れる特集号となったことを感謝したい。是非, 本企画が日常臨床の場での TTP/HUS/aHUS 診療の一層の充実につながることを願っている。また繰り返しになるが, ECU の効果を期待できるのは補体介在性の aHUS であり, 本薬剤の使用においては常に厳格な除外診断が求められることを明記しておく。

最後に, 本号に取り上げた項目の多くは共同企画者である東京大学 南学正臣先生のご提案によるものでありここに深謝する。