

## 臨床と検査

### ～病態へのアプローチ～ (VOL.60)

## ～溶血性尿毒症症候群～ (hemolytic uremic syndrome : HUS)

### (疾患概念)

溶血性尿毒症症候群 (HUS) は、破碎赤血球を伴う後天性溶血性貧血、急性腎不全、血小板減少の3兆候を特徴とする症候群です。随伴症状として、中枢神経症状、肝障害を呈する例もあります。

### (疫学)

典型例は幼児から小児に好発します。発症例は少ないですが、時に流行発生することがあります。

### (成因)

HUSは、特発性、遺伝性、続発性に分けられます。特に、続発性の中における腸管出血性大腸菌から放出される『ペロ毒素Shiga-like-toxin』による下痢とともに発症するHUSが頻度が高く、集団発生します。

成人では、薬剤、悪性腫瘍、膠原病などに伴ってHUSが発症する例が多くなります。続発性における溶血性尿毒症症候群の分類を下に示します。

### 溶血性尿毒症症候群の分類 (続発性)

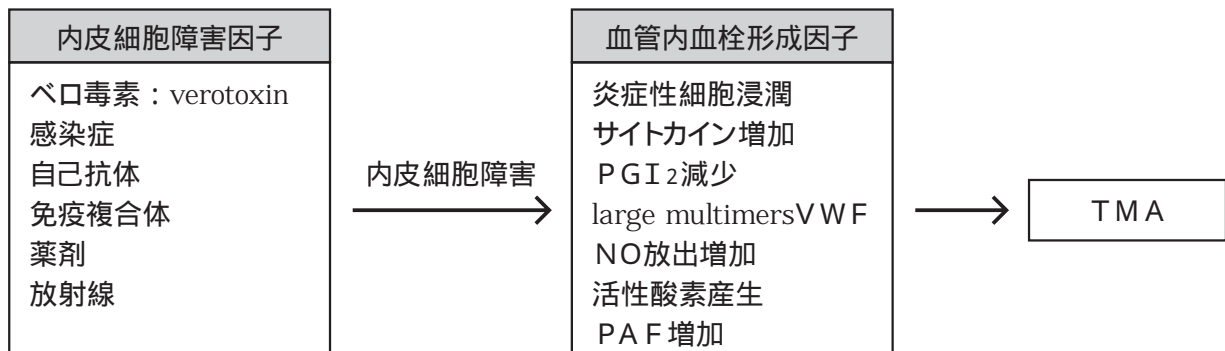
- |       |  |
|-------|--|
| (感染)  | アデノウイルス、ロタウイルス、腸管出血性大腸菌、赤痢菌、エルシニア菌                       |
| (薬剤)  | シクロスポリン、タクロリムス、マイイシジンC、5-フルオロウラシル<br>チクロピジン、キニン、コカイン     |
| (その他) | 悪性腫瘍、妊娠、妊娠中毒、膠原病 (SLE、強皮症腎)、移植 (腎移植、骨髄移植)<br>悪性高血圧、糸球体腎炎 |

### (病態生理)

HUSの機序としては、内皮細胞障害因子による血管内皮細胞障害が引き金となり、血栓性微小血管障害 (TMA : thrombotic microangiopathy) が発症すると考えられています。内皮細胞障害因子として、ペロ毒素をはじめ、自己抗体、免疫複合体、薬剤、ウイルスなどが考えられています。さらに、内皮細胞障害の助長と血栓形成を促進する因子として、内皮由来抗血栓性因子であるプロスタグランジンI<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)、ビタミンEの減少、あるいは、血栓形成促進因子である large multimers VWF、PAF、トロンボキサンA<sub>2</sub>などの増加が関与すると考えられています。

### ～ HUS発症機序～

内皮細胞障害と血管内血栓形成因子の出現がTMAを促進します!!



PGI<sub>2</sub> : prostaglandin I<sub>2</sub>

PAF : platelet activating factor

VWF : von Willebrand factor

TMA : thrombotic microangiopathy

## (臨床像)

臨床症状：浮腫、乏尿、出血傾向 重症例では、頭痛、傾眠、痙攣などの中枢神経症状を認める。

特発性：散発的発症形式をとる。

遺伝性：再発発症形式をとる。(反復して発症する)

続発性：細菌感染、ウイルス感染などの先行感染後の発症形式をとる。

## (検査所見)

『中等度から高度の蛋白尿と血尿』を呈します。また、急性腎不全を背景に『血清クレアチニン(Cr)、血中尿素窒素(BUN)の上昇』がみられます。末梢血検査では、『貧血の進行と血小板減少』が認められます。溶血のため、『間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下』がみられます。重症例では、『白血球増加、低Na血症、低蛋白血症、ALTの上昇』がみられます。

## (病理組織像)

HUSの病理所見は、全身臓器に認められますが、特に顕著な異常所見は腎と脳に観察されます。その特徴は、TMAです。腎組織像において糸球体と間質細・小動脈あるいはさらに太いレベルの血管に血栓形成が認められます。

### ～腸管出血性大腸菌(EHEC)によるHUSについて～

腸管出血性大腸菌(EHEC)による腸炎(EHEC腸炎)では、産生されるペロ毒素により、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を主症状とするHUSが起こります。EHEC腸炎がHUSを合併する頻度約1～10%とされています。また、HUSの約2～5%が急性期に死亡し、HUSの約5～10%が慢性腎不全に移行すると言われています。

#### ペロ毒素の細胞障害作用

『ペロ毒素』は、腸管粘膜上皮細胞を傷害し、下痢、血便、腹痛、嘔吐、発熱などの症状をきたす!

ペロ毒素は、細胞表面のGb3(globotriosyl ceramide3)レセプターを介して結合し、細胞内に取り込まれて、蛋白合成を阻害し細胞を死に至らしめます。そして、RNA N-グリコシダーゼ活性により細胞の60Sリボソームを不活化し、細胞の蛋白合成を阻害し死滅させます。ペロ毒素が細胞に結合してから細胞が死滅するまでに数日を要します。

#### 腎不全の発症機序

『ペロ毒素』は、糸球体血管内皮細胞を障害し、腎不全を引き起こす!!

「ペロ毒素」により、糸球体血管内皮細胞が壊死に陥ると腫大・剥離し、糸球体毛細血管壁の肥厚二重膜化をきたします。また、血管内に血栓ができると、糸球体毛細血管腔の閉塞をきたし、メサンギウム細胞が浮腫性変化を起こします。さらに、腎臓の小動脈・細動脈の血管内皮細胞も障害を受けて腫大し、内皮下組織に浮腫性変化が起こり血管内腔が狭小化します。同時に、尿細管上皮細胞や間質の細胞も障害されます。糸球体糸状血管腔にフィブリン血栓が多発すると、循環障害により糸球体の壊死が起こります。さらに、血管内皮障害が強くなると糸球体は虚血により不可逆的な障害を起こすとされています。

#### 溶血性貧血、血小板減少症の発症機序

『ペロ毒素』による血管内皮細胞障害が溶血性貧血や血小板減少を招く!!

腸管出血性大腸菌から放出されるペロ毒素は、マクロファージ・単球や好中球を活性化させ、TNF-などのサイトカインや好中球エステラーゼなどを放出させ血管内皮細胞を障害します。血管内皮細胞が障害されると血小板が活性化され、凝固系の亢進を招き血管内に微小血栓ができ狭小化します。そのため、血小板が消費されて血小板が減少したり、赤血球が機械的に破壊(破碎赤血球の出現)され溶血し貧血が起こります。(溶血性貧血)