



監修：鈴木 仁 先生（順天堂大学医学部 腎臓内科学講座 准教授）

第54回欧州腎臓学会・欧州透析移植学会（ERA-EDTA）は、2017年6月3日から6日にわたり、スペイン・マドリッドにて開催された。参加者は9,400名を超え、約1,900題の演題が採択された。

本レポートでは、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に関する二十数演題の中から、エクリズマブの長期安全性・有効性、妊娠関連aHUS、そして小児aHUSにおける心血管疾患の合併に関する興味深いポスター発表を紹介する。

aHUS 患者におけるエクリズマブの長期安全性および有効性

aHUS 患者に対するエクリズマブの安全性・有効性は、複数の臨床試験により検証されているが、長期投与時のデータは限られる。こうしたなか、Jan Menne 氏らは、aHUS を対象としたエクリズマブの5つの臨床試験¹⁻⁵⁾に参加した患者を前向きに長期間追跡し、エクリズマブ投与期間中（on-treatment period）および中断期間中（off-treatment period）の安全性・有効性を検討した（C11-003試験）。主要エンドポイントは、onおよびoff-treatment periodのaHUSの再燃率であった。

対象は93例（成人54例、小児39例）であり、onおよびoff-treatment periodの解析対象はそれぞれ82例および42例であった*¹。追跡期間は5年以上（中央値61.5カ月）であった。

追跡期間中のaHUS再燃率は、per-protocol解

析、ならびにpost-hoc解析*²ともに、on-treatment periodに比べてoff-treatment periodで有意に高かった（表1）。この傾向は、補体関連の遺伝子異常および自己抗体の有無にかかわらず同様に認められた。また、長期追跡によってもエクリズマブの安全性が示された。

以上の結果から、aHUSに対するエクリズマブ治療の長期有効性および安全性が示され、aHUS患者においてaHUSの再燃するリスクは、エクリズマブを中断した場合に高まることが示唆された。

- *1 一部の患者は、on-treatment period および off-treatment period の両方のデータを有する。
- *2 post-hoc 解析では、臨床検査値に関する基準（①血小板数がベースラインから25%以上減少および正常下限未満、②血清クレアチニンまたは乳酸脱水素酵素 [LDH] がベースラインから25%以上増加および正常上限超）のうち1項目のみを満たし、その他のTMA症状がない患者は除外した。

1) Legendre CM, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181
 2) Licht C, et al. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-1073
 3) Greenbaum LA, et al. *Kidney Int* 2016; 89: 701-711
 4) Fakhouri F, et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93
 5) Vilalta R, et al. *Haematologica* 2012; 97 (suppl 1): 479 [abstract 1155]

MP393 [Poster Session]

Long-term safety and effectiveness of eculizumab for patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: outcomes from a prospective observational clinical trial
 Menne J, et al. Department of Nephrology and Hypertension, Hannover Medical School, Hannover, Germany

表1 on-treatment period および off-treatment period のイベント発現率

TMA イベント	on-treatment period ^a (82例)	off-treatment period (42例)
Per-protocol 解析		
患者、例 (%)	11 (13)	14 (33)
イベント、件	17	18
総人・年	267.4	95.0
100人・年あたりの発現率	6.4	19.0
エクリズマブ投与時に対する比 (倍)	—	3.0
ハザード比 (p 値)	—	4.6 (p=0.0002)
Post-hoc 解析 (臨床検査値の1項目のみを満たす患者を除外)		
患者、例 (%)	2 (2)	10 (24)
イベント、件	3	13
総人・年	267.4	95.0
100人・年あたりの発現率	1.1	13.7
エクリズマブ投与時に対する比 (倍)	—	12.5
ハザード比 (p 値)	—	14.8 (p=0.0005)

^a承認通りの用法・用量で治療された患者、および承認外の用法・用量で治療された患者を含む。

妊娠関連 aHUS の臨床的・遺伝学的特徴

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、補体制御因子の遺伝子異常や自己抗体により、補体第二経路の過剰な活性化をきたす全身疾患であり、約7%のaHUSは、妊娠に関連した補体活性化により顕在化すると報告されている⁶⁾。今回、Korotchaeva 氏らは、出産後にaHUSを発症した20～33歳の女性5例を対象として、その臨床的特徴や遺伝学的プロファイルを検討した。

5例は、妊娠高血圧腎症（PE）や帝王切開、下痢、HELLP症候群、出血、胎盤用手剥離、子宮摘出、敗血

症などのさまざまな補体活性化要因を有していた (表 2)。いずれの患者においても、血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、急性腎障害に加えて、腎外合併症 (肝障害、肺障害、脳障害) を認めた。全例がエクリズマブ治療を受け、5 例中 4 例で臨床的・血液学的完全寛解が得られ、1 例 (CFH 変異例) は腎機能低下を残すものの、重篤な臓器障害は回避できた。

全血 DNA を用いてエクソームシーケンズ解析を行った結果、CFH 変異および CFI 変異が各 1 例に検出され、同一の高リスク変異 (C3 変異) が 2 例に検出された (表 2)。また、すべての患者において、臨床意義の不明な補体関連遺伝子のバリエーションが検出され、一部の患者間で同一の組み合わせが認められた (表 2)。

以上の結果から、複数の補体活性化要因を有する患者においては、臨床意義の不明な遺伝子変異であっても、aHUS の発症に寄与する可能性が示唆される。

6) Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859US

SP058 [Poster Session]

Genetic aspects of obstetric aHUS
Korotchaeva Y, et al. First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

小児 aHUS における心血管疾患の合併

aHUS では、心筋症、心筋梗塞、心不全などの心血管疾患 (CVD) の合併が高頻度に認められ、生命予後に悪影響を及ぼすことが知られている。Emirova 氏らは、小児 aHUS 患者における CVD の発症率ならびにその臨床転帰について検討した。

対象は、2008 年から 2015 年の自施設における小児 aHUS 患者 33 例である。このうち、エクリズマブ治

療を受けたのは 19 例 (58%) であった。

aHUS 急性期に CVD を発症した患者は 22 例 (67%) であった。CVD 発症率は、急性腎障害の重症度と関連しており、腎代替療法 (RRT) 非施行例に比べて RRT 施行例で有意に高かった (40% vs 78%, $p < 0.05$)。また、2012 年以前の aHUS 発症例に比べて、2012 年以降の aHUS 発症例は CVD 発症率が有意に低く (85% vs 50%, $p < 0.05$)、エクリズマブの臨床導入が CVD の発症低下に寄与している可能性が示された。

急性期に死亡した 2 例を除く 31 例のうち、16 例 (52%) で CVD が慢性化した。慢性腎臓病 (CKD) ステージ 3~5 に進行した患者は全体で 13 例であり、このうち 92% が CVD を有していた。

以上より、CVD は小児 aHUS における主要な腎外合併症であり、その多くは難治性で慢性化することが示された。特に重度の急性腎障害を呈する aHUS 患者において CVD の発症率が高かったことから、適切なタイミングでエクリズマブ治療を開始することの重要性が示唆される。

MP840 [Poster Session]

Heart disorders in atypical hemolytic uremic syndrome in children
Emirova K, et al. Moscow State Medical Dentist University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

表 2 aHUS 患者の臨床的特徴と遺伝学的プロフィール

患者	年齢 (歳)	妊娠期間 (週)	補体活性化要因	変異 (likely pathogenic: おそらく病原性)	変異 (unknown clinical significance: 臨床的意義不明)
1	32	40	PE, 帝王切開	CFH c.1548T>A	CFHR5 c.1067G>A, CFR c.2016A>G, CFH c.2808G>T, THBD c.1418C>T
2	30	38	下痢		CFH c.2016A>G, CFH c.2808G>T, ADAMTS13 c.2699C>T
3	23	39	下痢, HELLP 症候群, 出血, 胎盤用手剥離, 子宮摘出, 敗血症		CFH c.1419G>A, 高リスク: C3 c.941C>T, C3 c.304C>G
4	23	36	HELLP 症候群, 胎盤用手剥離		CFH c.2016A>G, ADAMTS13 c.1342C>G, 高リスク: C3 c.941C>T, C3 c.304C>G
5	33	38	PE, 帝王切開, 出血, 子宮摘出	CFI c.719C>G	CFH c.184G>A, CFH c.1419G>A, CFH c.2016A>G, CFH c.2808G>T, ADAMTS13 c.1342C>G, THBD c.1418C>T