

After the Party's Over (そういうタイトルの歌があるらしい)

2009 年秋、職場のパーティーから帰宅途中だった 35 歳の女性は突然発症の悪寒、筋肉痛、嘔気、腹部の疝痛を感じた。彼女はそれまでは健康体であった。その晩は 38.9℃の発熱、激しい非血性の下痢、頻回の嘔吐、そして腹部と背下部の痛みがあった。翌朝彼女が病院の救急部に来た時には、重症疾患のような印象ではなかった。体温は 37.6℃、血圧が 153/51mmHg、脈拍 67bpm であった。軽度の腹部、背部痛を除いて身体所見は異常を認めなかった。血液検査では Hb 13.8、WBC 18400 で好中球 63%、桿状球 27%、PLT 13.2 万であった。尿の検体は採取できなかった。便検体はルーチンの病原体の培養が行われた。推定診断はウイルス性の胃腸炎であった。患者は補液とオンダンセトロン (5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、制吐剤) の処置がなされ、3-5 日後にかかりつけの内科に行くように指導された。

この救急部の内科医は危機感を抱かなかった。患者の症状は一般的であり、特異的でないのであり、ウイルス性の胃腸炎はありふれた病気の一つである。しかし、腹痛、発熱、桿状球増加を伴う白血球増加、わずかな血小板減少があるとき、患者がより重篤な状態、例えば胆嚢炎や胆道炎、膵炎などであるという可能性を考慮するべきである。

救急部での患者の評価にはその朝に得られた追加のラボデータが考慮されていなかった。血中の尿素窒素は 17mg/dl (6mmol/l)、クレアチニンは 2.6mg/dl、(230 μmol/l) ALT 52U/l (正常 12-48)、AST 248U/l (正常 8-41)、T-Bil 3.5mg/dl (60 μmol/l)。直接、間接ビリルビンは測定していなかった。10 か月前、職場の定期検診での同じ検査の結果は Hb 13.5、WBC 6800、PLT 28.6 万、Cr 0.7mg/dl (62 μmol/l)、ALT 27U/l、AST 21U/l、T-Bil 0.6mg/dl (10 μmol/l) であった。

この朝に得られた追加のラボデータは患者のカルテに追加されたが、彼女が救急部にいる間には気がつかれなかった。もし患者が救急部から帰った後にデータに気が付いていたら彼女はすぐに戻ってくるようにと言われたかもしれない。私は彼女を入院させた。BUN/Cr 比の低値と脱水症状の欠如は内因性の急性腎障害を示唆する。私は患者が急性糸球体腎炎かもしれないと考えた。また、毒物によって引き起こされる血小板減少に関連した急性腎障害、例えばオキシモルフォン (OpanaER は別表記、半合成麻薬性鎮痛剤) の乱用などを考えた。肝機能異常があるとき、肝炎 (アルコール性 or ウイルス性) や特異的な薬物の副作用を考えるが、これらの疾患では典型的には急性腎障害は伴わない。もし血中 Cr が上昇を続けるときは腎生検をするのが適当だと考えられる。

患者がその救急部に再来院したのは最初に来院した 2 日後であった。嘔吐と下痢はおさまっていたが、彼女は発症してから一度も排尿がなかった。背部痛は持続していた。発熱や発

疹はなかった。彼女は過剰なアルコール摂取や薬物乱用はないと主張した。血圧は146/88mmHgであった。検査の結果は次のようなものである。Hb 11.6、WBC 14900、好中球 67%で桿状球 6%、PLT 5.4 万、Cr 9.3mg/dl (822 $\mu$ mol/l)、ALT 274U/l、AST 350U/l、T-Bil 1.0mg/dl (17 $\mu$ mol/l)、PT-INR 1.0、APTT 28 秒、Fib 549mg/dl (正常 150-450)。ルーチンの病原体での便培養は陰性で、患者の腹部や骨盤の CT (造影なし) では異常を認めなかった。彼女はその病院に入院した。

貧血、血小板減少、アミノトランスフェラーゼの上昇を伴った重篤な急性腎障害は、重篤な疾患に伴う低血圧や DIC によって引き起こされる可能性がある。しかし、この患者は致命的な病状ではなく、フィブリノーゲンの上昇を含む凝固系の検査の結果はこれらの疾患と矛盾する。貧血、血小板減少、急性腎障害の組み合わせは血栓性微小血管障害 (TMA) や、あるいはより可能性は低いが、急速進行性糸球体腎炎に血小板減少を合併する、SLE や強皮症腎クリーゼなどを示唆する。急性発症の症状も、肝機能異常もないときは、TMA の最も一般的な原因として、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) やシガ毒素関連溶血性尿毒症症候群 (HUS) が予期される。他の特徴はまたこれらの疾患と一致しない。TTP 患者では血小板減少はより重症である (すなわち典型的には血小板数が 2 万以下である。) が、この患者ではそれ以上であり、重症の急性腎障害は稀である。HUS の患者では典型的には血性的下痢に続いて、少なくとも腹痛が数日は続く。

入院時、患者の病歴は軽い喘息と時折の頭痛に対するもののみがある程度だった。彼女の服用薬はリザトリプシン (片頭痛治療薬) とイブプロフェン (頭痛時屯用) とモンテルカスト (ロイコトリエン受容体拮抗薬、喘息治療薬) (毎日服用) だけであった。レイノー現象の既往はなく、発疹、関節痛や他の SLE を示唆する兆候はなかった。腎疾患の家族歴もなかった。彼女は発症するまでは普通に働いていた。彼女は発熱がなく、血圧は 154/98mmHg であった。その他の身体所見は両側側腹部の疼痛以外は異常なし。Hb 10.7、AST 183、ALT 174、LDH 2402U/l であった。末梢血の検査では多数の巨大な多染性赤血球 (網状赤血球)、多数の断片化した赤血球 (分裂赤血球) が観察された。直接クームス試験は陰性だった。

多染性赤血球の存在は、貧血の原因として骨髓の機能不全よりは溶血を示唆する。断片化した赤血球を伴う溶血性貧血 (血液の乱流による組織の傷害を示唆する) で、免疫の関与する溶血の証拠がない (すなわち直接クームス陰性) ことは微小血管障害性の溶血性貧血として矛盾しない。血管内に人工物が存在しないとき、その原因は微小血管障害と推測される。その微小血管障害は多血血小板血栓が高せん断応力を作り出す結果生じるのが一般的であり、それが赤血球を破壊する。LDH の高値は血管内容血と矛盾しないが、虚血による臓器障害を示している可能性もある。

彼女の主治医の最初の診断は TTP または HUS であった。中心静脈カテーテルが留置された。血漿交換療法が開始され、血液透析が予期された。メチルプレドニゾン 120mg/day も開始された。

微小血管障害性の溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を引き起こすものは多様である。重度の高血圧はこの状態を引き起こすが患者の高血圧は典型的に TMA をと関連するほど重症ではない。(すなわち通常血圧が 160/110mmHg 以上になる。) SLE や強皮症腎クリーゼはその他の原因であるが、患者にはこれらの疾患を示唆するような兆候は存在しない。私は彼女の主治医が最初に TTP を考慮し、血漿交換とグルココルチコイドの導入をしたことは理解できる。この患者のいくつかの症状は TTP に特徴的なものではなかったが、TTP の基本的な臨床基準は満たしている。(すなわち明らかな他の原因がなく微小血管障害による溶血性貧血と血小板減少が存在している。)

もし今この症例について考えるなら、補体媒介 TMA の可能性について考慮する(非典型的な HUS と表現される)が、2009 年にこの患者が診断された時には成人における TMA の原因について十分に認知されていなかった。2011 年に FDA がこの疾患の治療に対してエクリズマブ (C5 開裂阻害剤) を許可してから、補体媒介 TMA についての認識が広がった。この患者の臨床徴候は添付文書に記載されているように FDA が認可したエクリズマブの使用指針に一致しており、「非典型的な HUS 患者の治療によって補体媒介 TMA が隠蔽される」ということである。血漿交換はこの状態では患者に利益があるかもしれない。

溶血は潜在性であった。次の日の朝、患者の無尿は持続していた。彼女が職場でのパーティーから車で帰宅している最中に、重篤な症状が始まったときのことを正確に思い出した時、彼女は「雷に打たれたようだった」と述べた。彼女は飲んでいる薬はモンテルカスト(数年間にわたって毎日服用している)とリザトリプタンとイブプロフェン(時々服用していたが最近服用していない)だけであることを再確認した。彼女はハーブ類やキニーネ、違法な薬物の使用はないと述べた。

彼女の症状が始まった時の正確な表現は免疫関連の薬物反応を示唆している。しかし、薬物関連の抗体の出現に合う薬物は何も使用されていない。(少なくとも数年間にわたって毎日使用している、または間欠的かつ症状の起きる数時間前に服用されている)キニーネは薬物によって引き起こされる免疫関連 TMA の原因として最も一般的だと報告されており、トニックウォーターや他の飲料(錠剤の中にも)含まれている。報告のある他の薬物はシプロフロキサシン、ガムシタピン、オキサリプラチンなどである。

患者はジンやトニックの摂取について質問された。彼女はそれらを摂取したことはないと言った。しかし思い返すと彼女はパーティーから帰る直前にウォッカトニックを飲んだ

（「ただし一口だけ」）ことを思い出した。さらに質問すると 16 か月前にウェディングパーティーでウォッカトニックを飲んだことを思い出した。彼女はこの飲み物を摂取後に悪寒、発熱、嘔吐、ひどい頭痛、後頸部痛があり救急部へ運ばれていた。その救急部のその後の検査によると、髄膜炎が疑われたが髄液検査と頭部 CT 検査はどちらも正常であった。Hb 12.9g/dl、PLT 22.7 万、Cr 1.7mg/dl (150 $\mu$ mol/l) であった。その際はっきりとした診断は下されなかった。そのエピソードから 6 か月後（現在の症状の 10 か月前）には Cr は正常に戻っていた。(0.7mg/dl[62 $\mu$ mol/l])

急性発症の重篤な症状が、キニーネ摂取後すぐに起きたという 2 つのエピソードの存在は、患者の現在の症状がキニーネ誘発性の TMA であるということに強い臨床上の証拠を与えるものである。以前の血清クレアチニン値は、前回のキニーネ摂取時に可逆性の急性腎障害が生じたことを示唆している。キニーネの副作用は急性の肝障害も起こしうる。それは現在のエピソードのアミノトランスフェラーゼやビリルビンの上昇に対する説明になるものである。

ADAMTS13 (トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するインテグリン阻害物質様のめたるプロテアーゼ 13) の活性は 100%であることが数日後に報告された。続いて血小板数が正常化した。血漿交換は中止され、患者は退院した。患者は透析を 2 か月間必要とした。キニーネ誘発性の抗体が患者の血清において血小板と好中球の両方に反応することがウイスコンシン血液センターの検査で明らかになった。

ADAMTS13 活性が正常であることは TTP の診断を否定する追加の証拠になる。稀なケースを除いて、TTP 患者では ADAMTS13 活性の著しい低下が認められる。(典型的には 10% 以下。) キニーネ誘発性の抗体に関する資料はキニーネがこの患者の TMA を引き起こした原因であるということを支持している。キニーネ依存性抗体はキニーネが存在しない限りは無害である。いったんキニーネが血清から除去されれば血小板数は正常化する。しかしながら、TMA によって引き起こされた虚血のあとの腎機能の回復は時に不完全である。

このエピソードから数年後に、補体媒介 TMA の認知度が高まった結果、彼女が重症の腎障害となりやすい原因となっているかもしれない遺伝子異常を補足する検査が行われた。補体 H 因子関連の 5 つの高度な相同遺伝子群である CFH, CFI, MCP, CFB, THBD, C3, CFHR 領域にミューテーションはなかった。

発症から 7 年後の最近のフォローアップでは、患者は、発症してからしばしば会話中の特定の単語について考えることができなくなり、「脳が追いつくの待つために」文章を途中で止めなければならぬと述べた。神経心理学的な検査ではわずかな異常が明らかになっただけであった。これらの問題にもかかわらず、患者は家族に対する責任を果たし続けられ

ているし、小さい企業のマーケティング責任者としてのキャリアを有効に続けられている。検査では血圧は 132/87mmHg（彼女は現在 2 種類の降圧剤を内服している）であった。彼女の eGFR は 47ml/min/1.73m<sup>2</sup> であり CKD stage3 に相当する。彼女はキニーネの摂取をさけるために大変注意している。

## COMMENTARY

キニーネはキナノキの樹皮由来の有効成分であり、400 年前にマラリアに対する最初の有効な治療であった。いまだにマラリアに対する一般的で有効な治療として残っている。軟石にもわたって、キニーネは下肢痙攣のような重要ではない疾患の治療として用いられてきた。しかし過去 20 年の間に、FDA は血小板減少や TMA（HUS か TTP として認識される）を含むキニーネの重篤な血液の副作用について警告するようになった。キニーネは今では FDA にマラリアの治療に関してのみ許可されている。アメリカにおいてキニーネの錠剤を購入するには処方箋が必要だが、カナダを含む他の国々では処方箋なしで購入できるままである。キニーネを含む飲料はいたるところに存在し続けている。

キニーネは種々の重篤な免疫関連の全身反応を引き起こしうる。キニーネの副作用に関するある系統的なレビューでは 77 人のキニーネによる重篤で全身的な免疫関連反応について示している。それらは繰り返すキニーネ摂取の急性発症のエピソードが存在するか、キニーネ依存性抗体の存在があるか、またはその両方によって判断されている。患者のうち 13 人はキニーネの摂取源はトニックウォーターか他のキニーネ入りの飲料である。30 人の患者は TMA を起こしている。その他は好中球減少、DIC、肝毒性、悪寒、発熱、低血圧、横紋筋融解症を含む。薬剤性の免疫関連 TMA の症例の全てを報告したとある系統的レビューではキニーネがこの病態を引き起こす最もありふれた原因であることを示している。キニーネ誘発性の抗体は、自己のタンパク質に弱く反応する自然発生の抗体から派生しているのかもしれない。キニーネの持つ両親媒性の性質が自然発生の抗体の相補性決定領域に結合することを可能にし、細胞表面の抗原に対する結合親和性を 1 万倍以上にできる混成抗原決定部位 (paratope) を形成している。(Fig 1) キニーネによる疾患の多様性はキニーネ依存性抗体の反応できる組織抗原の多様性と関連があるかもしれない。

オクラホマ TTP-HUS 登録の全ての患者、すなわち、その地域（人口 250 万）で TTP または HUS の治療として血漿交換が必要であった患者、の中で 1995 年から 2015 年までで 19 人がキニーネによる TMA と診断され、それは繰り返すキニーネ摂取の急性発症のエピソードが存在するか、キニーネ依存性抗体の存在があるか、またはその両方によって判断された。比較のために、同じ期間に、ADAMTS13 活性が 10% 未満であると判定された、後天性 TTP の最初のエピソードを有する 78 人の患者と、遺伝性の TTP を持つ 3 人の娘がいる 1 家族を登録した。

キニーネ誘発性の TMA は全身症状や微小血管性の溶血性貧血、血小板減少や急性腎障害が

キニーネ、錠剤か飲料に含まれている、の摂取後急に生じた場合に疑われる。オキシモルフォン (OpanaER) の静注の乱用によるもののような薬剤性の中毒反応もまた急性で重篤な腎障害を合併した TMA を起こしうる。補体媒介 TMA の臨床症状はキニーネ誘発性の TMA と似ているが、前者の症状の発症は後者と比べると典型的ではない。補体媒介 TMA は遺伝子検査で補体遺伝子の異常が指摘できないときでさえ発症しうる。補体媒介 TMA の診断は他の原因による TMA を除外したことを暗示しているが、補体の活性化は他の疾患における TMA の進展を引き起こしうる。

キニーネ誘発性の抗体の存在で補体の活動性が亢進しうるいくつかの経路が存在する。第一に、補体の活性化は、様々な細胞の抗原に結合するキニーネ依存性抗体から生じる、免疫複合体と補体の相互作用から生じうる。第二に、微小血管の血栓症が原因となる虚血による内皮細胞のアポトーシスが、補体 H 因子などの補体調節タンパク質の喪失を引き起こす。第三に、TMA での一酸化窒素の消費および血小板活性化は、可溶性 P-セレクチンの発現の増加および補体の活性化を導き得る。第四に、微小血管の血栓症は線溶系とプラスミン産生を刺激する。プラスミンは C5 転換酵素として作用し、補体の副経路のを活性化させる。

もしこの患者を 2009 年ではなく今診察するとしたらどうだろうか？慢性腎不全や高血圧、軽度の認知機能障害を予防できただろうか？オクラホマ TTP-HUS 登録における知見では慢性腎障害はキニーネ誘発性の TMA の後にはよく起こりうるものである。(未発表データ) キニーネ誘発性 TMA 後の認知機能障害に関するデータは欠如しているが、TTP からの回復後の認知機能障害は一般的なことである。補体の活性化がこの疾患に寄与することを考慮すれば、エクリズマブでこの疾患を治療できると考えることができる。補体媒介 TMA 患者においては、エクリズマブは慢性腎障害を予防し、早期の治療開始はより腎機能を回復させることにつながる。しかし、キニーネ誘発性 TMA の患者での補体の作用に関して、またこの病態に対するエクリズマブの使用に関するデータは不足している。キニーネ誘発性 TMA に対するエクリズマブの使用は FDA の承認に準拠していない。加えてエクリズマブは非常に高価である。最初の 4 週間に投与する 900mg/週の平均価格は 9 万ドル以上である。この疾患の管理における重要な側面は患者がキニーネの摂取を避けることにある。この症例から学ぶことのできる最も重要な教訓は、重篤な全身症状が薬物によって引き起こされることを認識するということが疾患の再発を予防するのに肝要であるということである。薬物に起因する原因を認識できないことは珍しくなく、悲惨な事態を招きうる。

Figure 1

細胞表面抗原に対する、抗体のキニーネ依存的な結合のメカニズム

特定の人は、自己細胞上の抗原と非常に弱く反応する天然に存在する抗体を有することができる。薬物は、これらの抗体の相補性決定領域 (CDR) に結合し、その構造を改造し、抗原性エピトープに対する結合親和性を 10,000 倍以上増加させることができる。抗体への薬物

結合は可逆的である。したがって、薬物依存性抗体の試験が行われる場合、抗体からの薬物の解離を防止し、CDR 構造変化の逆転を防止するために、過剰の可溶性薬物が必要とされる。薬物誘発の免疫介在性障害を有する患者では、薬物が血漿から除去されると、抗体から抗体が解離する。次いで、天然に存在する抗体は再び抗原とわずかにしか反応しないので、薬物誘発免疫反応が停止する。しかしながら、これらの抗体は長年にわたって存続しており、薬物への再暴露時に即座に反応が繰り返される。このプロセスの説明は、キニーネ依存性抗体の血小板表面糖タンパク質 (GP) IIb / IIIa への結合を含む研究から導かれる。我々は、薬物依存性抗体結合のためのこのメカニズムが、血管内皮細胞およびその他の組織にも関与していると仮定している。抗原抗体反応に対する生理学的応答は、細胞傷害および血栓性細小血管新生を引き起こす。

#### メモ

- ① P-セレクトインは、トロンビン、ヒスタミン、インターロイキン-8、PAF (血小板活性化因子)、ロイコトリエン C4、補体、TNF (腫瘍壊死因子) - $\alpha$ 、酸化 LDL などの刺激によって、血小板では瞬時に、内皮細胞では数分で表出する。発現した P-セレクトインは刺激後 30 分以内に速やかに細胞質内還入により消失する。したがって、P-セレクトインの発現は、血管障害、血栓疾患や炎症性病態の形成の初期に深く関与する。また、虚血・再環流障害の際にも発現し、好中球と内皮細胞の接着や、さらに内皮障害にも関与する。

循環血中に検出される可溶性 P-セレクトインは、スプライシングにより膜貫通領域を欠落した分子 (137kDa) とされ、細胞外成分の大部分を有する。

循環血中の可溶性 P-セレクトインを測定することによって、P-セレクトインを発現する血小板や血管内皮細胞の細胞数の増加や血小板の活性化の程度、すなわち血小板や内皮細胞の P-セレクトインの発現量の増加を推測できる。

本検査は血栓形成疾患、血管障害、上記のさまざまな炎症性疾患の活動性や治療効果を知りたいときに応用できる。

また、一般的な凝固系マーカーや CRP、赤沈、白血球数などの一般的な炎症マーカーで十分な情報が得られない際に代用できる可能性がある。

- ② 補体 H 因子 (complement factor : CFH) は、補体システムの選択的経路で最初に制御されるタンパク質です。遺伝分析では、CFH が異型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) や膜性増殖性糸球体腎炎 (MGPN) を含む腎臓疾患に関与していることが明らかになっています。

- ③ TTP の古典的 5 徴

血小板減少 (出血傾向)、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状

- ④ HUS の 3 徴

血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害