

平成26年11月10日

## エクリズマブ適正使用について

日本血液学会 理事長 赤司 浩一  
日本造血細胞移植学会 理事長 岡本 真一郎

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、多様な病因により小児に比較的多く発症する希少疾患です。2013年2月に、本邦におけるaHUS 診断基準が日本腎臓学会/日本小児科学会合同で策定され、9月には、aHUSの治療薬として抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)が認可されました。この診断基準では、aHUSを字義通り「典型的でない HUS」すなわち「血栓性微小血管症(TMA)から、志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」と定義しています。これに従えばaHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのなかの一部が補体制御異常による(狭義の)aHUS ということになります。一方で、エクリズマブの保険適応取得のための治験で対象になったのは、臨床的に補体制御異常によるHUSと診断された後者の狭義のaHUSです。しかし上記のように定義の混乱があるため、本来は適応でない広義のaHUS患者に対しても昨今エクリズマブが投与されているようです。

造血幹細胞移植後のTMAに関しては、一部の症例、特にいったん造血が回復した後に起こる遅発性のTMAや、急性移植片対宿主病に続発するTMAにおいて散発的に有効例が報告されています。ただし、この造血幹細胞移植後TMA例を対象としてエクリズマブの有用性を検討した前向き臨床試験は存在しません。aHUSに対するエクリズマブの治験には、47歳の非ホジキンリンパ腫患者で造血細胞移植数日後にTMAを発症した例が一例のみ含まれていますが、血清クレアチニン値の正常化やLDH値低下などの限定的な効果がみられたものの、GVHDが悪化し、多臓器不全・肺アスペルギルス症のため死亡しています。造血幹細胞移植後にみられるTMAの中で多いのは、化学療法毒性の蓄積による移植後早期のTMA例ですが、このタイプのTMAに対してエクリズマブが有効であったと思われる例は、神経芽細胞腫に対する自家移植後13日目にTMAを発症した4歳の小児例しかありません<sup>1)</sup>。

一方、これまでにエクリズマブが投与された造血細胞移植後のTMA症例の多くが極度の免疫不全状態にあり、また治療の緊急性から髄膜炎菌ワクチン接種の先行投与を受けていません。このため髄膜炎菌感染症を発症する危険性があります。

エクリズマブはTMAを呈するaHUS患者における第一選択薬となりうる薬剤ですが、狭義のaHUSを検査所見によって診断することは容易ではありません。このため、移植後のTMAに対して、論理的根拠なく緊急避難的にエクリズマブが投与されている可能性があります。上述のようにエクリズマブが奏効する移植後TMAは極めて限られており、安全性も確立されていません。このため日本血液学会/日本造血細胞移植学会は、造血幹細胞移植後のTMAに対するエクリズマブの安易な投与は厳に慎むべきと考えます。

### 参考文献

1) Jodele S, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Biol Blood Marrow Transplant. 20:518-525, 2014.