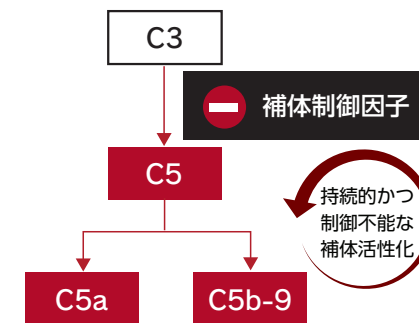


非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の発症メカニズムと臨床症状

aHUSの発症メカニズム

- aHUSは血栓性微小血管症(TMA)を呈する補体介在性の疾患です^{1, 5)}。
- 補体制御因子の遺伝子異常により、慢性的に補体系が活性化され、持続的かつ制御不能な血管内皮損傷や血小板凝集を引き起こします²⁻⁴⁾。
- TMAのうち下記の3徴を認め、STEC-HUS、TTP、二次性TMA^{*1, *2}を除外して、臨床的にaHUSと診断されます。必ずしも3徴を認めないこともあります⁵⁾。

*1: 二次性TMAの原因としては、妊娠、移植、高血圧緊急症、代謝関連、薬剤、感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍がある
*2: 二次性TMAのうち妊娠、腎移植後、高血圧緊急症については、aHUSと診断される症例が存在するため、特別な注意が必要である



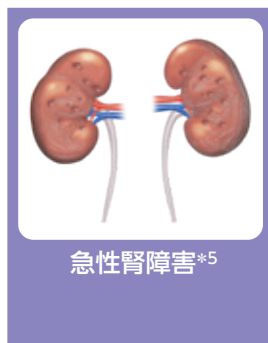
aHUSの3徴⁵⁾



微小血管症性
溶血性貧血^{*3, *4}
(Hb 10 g/dL未満)



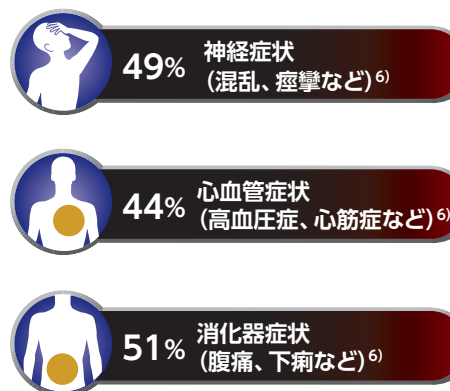
血小板減少
(PLT 15万/μL未満)



急性腎障害^{*5}

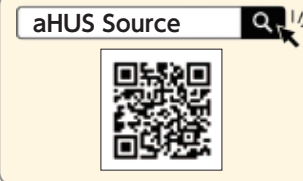
*3: 微小血管症性溶血性貧血は、血清LDHの上昇および血清ハプトグロビンの著減に加えて末梢血塗抹標本の破碎赤血球の存在によって診断される。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある
*4: Hb10 g/dL未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする
*5: 小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の1.5倍以上(血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる)、成人例ではKDIGOのAKIの診断基準を用いる

aHUSが及ぼす全身への影響(海外データ)



C3: 補体第3成分、C5: 補体第5成分、PLT: 血小板、Hb: ヘモグロビン

1) Cofield R, et al. *Blood*. 2015;125(21):3253-3262. (利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。本論文の全著者はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主である。) 2) Raina R, et al. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:183-204. 3) Kato H, et al. *Pediatr Int*. 2016;58(7):549-555. (利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。) 4) Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39. (利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の諮問委員会のメンバーが含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より研究助成金を受領している者が含まれる。) 5) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023. 東京医学社. p1, p10, p23-25, P42-43. (利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。) 6) Jammé M, et al. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177894. (利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の諮問委員会のメンバーが含まれる。) 7) Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859. 8) Noris M, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174-180.

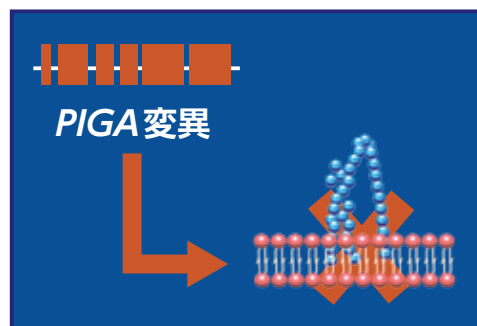


【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
フリーダイヤル: 0120-577-657
受付時間: 9:00 ~ 17:30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の発症メカニズムと症状、合併症との関係

PNHの発症メカニズム



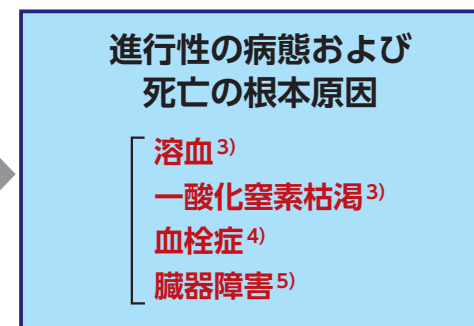
PIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子に変異¹⁾



GPI-AP 欠損赤血球
赤血球は、必須の補体制御因子CD55およびCD59を含め、GPI-APの表面発現を欠く¹⁾



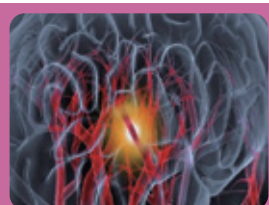
制御不能な補体活性化
補体制御因子が欠損すると制御不能な補体活性化に至る²⁾



進行性の病態および死亡の根本原因
溶血³⁾
一酸化窒素枯渇³⁾
血栓症⁴⁾
臓器障害⁵⁾
制御不能な補体活性化により、生命を脅かす転帰に至る可能性がある²⁾

PNHの主な合併症

PNHにおける制御不能な補体活性化は溶血および血小板活性化などを引き起こし、重篤な転帰に至る可能性があります^{6,7)}。



血栓症^{4,8)}
死亡割合：42.1% (海外)、7.9% (日本)

- | | |
|-----------|-----------|
| 静脈 | 動脈 |
| ● PE/DVT | ● 脳卒中/TIA |
| ● 脳 | ● MI |
| ● 皮膚 | |
| ● 肝臓/門脈 | |
| ● 腹部虚血 | |



慢性腎臓病⁸⁻¹⁰⁾

- 腎不全
死亡割合：7.9% (海外)、18.4% (日本)
- 透析
- 高血圧



肺高血圧症^{11,12)}

- 呼吸困難
- 心機能低下

PNHの徴候および症状

(海外データ、日本人データを含む)

血管内溶血はさまざまな合併症を引き起こす可能性があります¹³⁾。



PIGA：ホスファチジルイノシトールグリカン クラスA、GPI：グリコシルホスファチジルイノシトール、GPI-AP：GPIアンカー型タンパク、PE：肺動脈血栓症、DVT：深部静脈血栓症、TIA：一過性脳虚血発作、MI：心筋梗塞

1)厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「特異性造血障害に関する調査研究班」研究代表者 三谷 裕子. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド(令和4年度改訂版).2023, p4, p20-21. 2)Kelly R, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921. (利益相反：本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より研究助成金、講演料、顧問料等を受領している者が含まれる。) 3)Rother RP, et al. *JAMA.* 2005;293(13):1653-1662. (利益相反：本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より研究助成金を受領している者が含まれる。) 4)Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985-4996. (利益相反：本論文の著者はAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、研究助成金を受領している。) 5)Bessler M, Hiken J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;104:110. (利益相反：本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の顧問が含まれる。) 6)Rachidi S, et al. *Eur J Intern Med.* 2010;21(4):260-267. 7)Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409-414. 8)Nishimura J-I, et al. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(3):193-207. 9)Hillmen P, et al. *Blood.* 2007;110(12):4123-4128. (利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。) 10)Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2007;137(3):181-192. 11)Clark DA, et al. *Blood.* 1981;57(1):83-89. 12)Hillmen P, et al. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-559. (利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。) 13)Hillmen P, et al. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73. 14)Schrezenmeier H, et al. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929. 15)Weitz I, et al. *Intern Med J.* 2013;43(3):298-307. 16)Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-425. (利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。)

PNH Source