

# 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を 臨床的に診断するための チェックリスト

総監修：丸山 彰一 先生

(名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授)

本資料は医療関係者の方々への医療情報の提供を目的としており、  
本チェックリストが鑑別診断を代替するものではありません。

本資料は、「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。」に基づいて作成しています。  
[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。]

アレクシオンファーマ合同会社

ステップ  
**1**

# 臨床的に血栓性微小血管症 (TMA) を診断するためのチェックリスト

臨床的TMAは、微小血管症性溶血性貧血（末梢血スメアによる破碎赤血球の存在、ハプトグロビンの著減、LDHの上昇、ヘモグロビンの減少）、血小板減少、1つ以上の臓器障害（中枢神経、腎臓、消化器で最も多くみられる）の3徴を特徴とする。

発症日： \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 (時間の経過によって症状が進行し、播種性血管内凝固 [DIC] を発症する可能性がある。)

☑ 微小血管症性溶血性貧血			
検査項目	✓	検査項目	✓
血中ヘモグロビンの減少		血清LDHの上昇	
血清ハプトグロビンの著減		破碎赤血球の存在（微小血管性溶血の有無） (末梢血スメア)	

間接ビリルビン値の上昇、網赤血球数の増加はTMA診断の参考になる

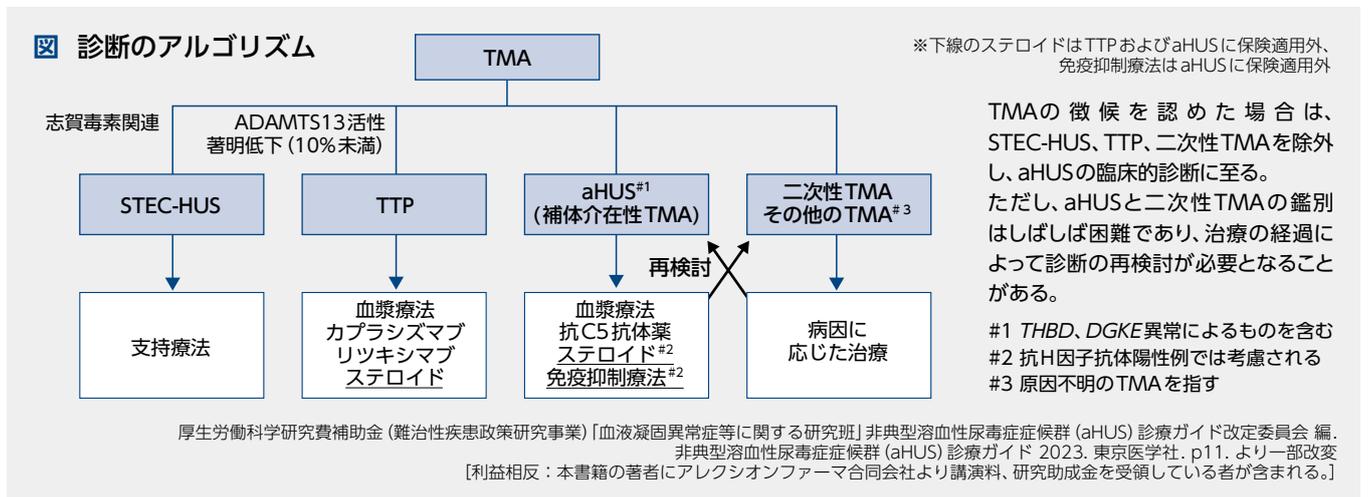
☑ 血小板減少	
検査項目	✓
血小板数 (参考) 15万/ $\mu$ L未満、ベースラインから25%以上の低下	

☑ 臓器障害			
症状	✓	症状	✓
急性腎障害		四肢先端の血流障害	
神経系症状		消化器系症状	
心血管系症状		眼底病変	
肺障害		その他 ( )	

TMA診断時に必ずしも臓器障害を認めない場合がある

Hb値低下、血小板減少、臓器障害をきたしうるTMA以外の疾患（播種性血管内凝固症候群 [DIC]、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血およびヘパリン起因性血小板減少症 [HIT]）を鑑別すること。  
 DICの鑑別：PT、APTT、フィブリノゲン、FDPまたはD-ダイマーなどを測定し、DICの診断基準などを用いて鑑別する。  
 自己免疫性溶血性貧血：破碎赤血球の有無や直接クームス試験などを用いて鑑別する。  
 悪性貧血の鑑別：ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸を測定する。  
 HITの鑑別：ヘパリン投与歴とその時期および免疫学的測定法を用いてHIT抗体の確認を行い鑑別する。

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、p15  
 [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。]



ステップ  
**2**

# 臨床的に非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を診断するためのチェックリスト

臨床的aHUSは、TMAのうちaHUSの3徴 (①微小血管症性溶血性貧血、②血小板減少、③急性腎障害) を認め、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを除外することで診断する。

TMA：血栓性微小血管症、STEC-HUS：志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病

臨床診断日： \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## ☑ aHUSの3徴

- 微小血管症性溶血性貧血\*<sup>1</sup> (ヘモグロビン 10 g/dL 未満\*<sup>2</sup>)
- 血小板減少 (15万 /  $\mu$ L 未満)
- 急性腎障害 (AKI) \*<sup>3</sup>

- \* 1：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、末梢血塗抹標本で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。
- \* 2：Hb 10 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。
- \* 3：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 (血清クレアチニン値は、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。

## ☑ STEC-HUS 除外

除外するための検査項目	☑	除外するための検査項目	☑
血便	<input type="checkbox"/>	抗LPS-IgM抗体	<input type="checkbox"/>
便培養検査	<input type="checkbox"/>	上行結腸壁の超音波検査 (エコー)	<input type="checkbox"/>
便中志賀毒素直接検出法、便中志賀毒素遺伝子のPCRによる検出法			

※ aHUSでも虚血性腸炎などの消化器症状を呈する例や、STEC以外の細菌やウイルスなどによる消化器感染を契機に aHUSを発症する例もあり、下痢を呈してもaHUSが否定されるわけではないので注意を要する。

## ☑ TTP 除外

除外するための検査項目	☑	除外するための検査項目	☑
ADAMTS13 活性	<input type="checkbox"/>	ADAMTS13 インヒビター抗体*	<input type="checkbox"/>

※ ADAMTS13 活性の著減を示す患者に対して、TTPの診断補助を目的として測定した場合またはその再発を疑い測定した場合に診療報酬として算定できます。

## ☑ 二次性TMA 除外

二次性TMA	原因となりうるもの (いずれか該当するものがあるか確認)	☑
自己免疫疾患・膠原病	全身性エリテマトーデス、強皮症、抗リン脂質抗体症候群 など	<input type="checkbox"/>
感染症	重症溶血性連鎖球菌感染症、HIV、インフルエンザAウイルスH1N1亜型、C型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、百日咳、水痘、リケッチア感染症 など	<input type="checkbox"/>
薬剤性	抗血小板薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、インターフェロン、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、ウイルスベクター製剤、プロテアソーム阻害薬、麻薬、経口避妊薬 など ※具体的な薬剤については注記を参照* <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>
妊娠* <sup>2</sup>	妊娠高血圧腎症、HELLP症候群 など	<input type="checkbox"/>
高血圧緊急症* <sup>2</sup>	収縮期血圧 > 180 mmHg、拡張期血圧 > 120 mmHg	<input type="checkbox"/>
悪性腫瘍	—	<input type="checkbox"/>
移植	造血幹細胞移植、腎移植* <sup>2</sup> など	<input type="checkbox"/>
コバラミンC代謝異常	MMACHCバリエント	<input type="checkbox"/>

- \* 1：抗血小板薬：チクロピジン、クロピドグレル、抗寄生虫薬：キニーネ、抗悪性腫瘍薬：ゲムシタピン、VEGF阻害薬、免疫抑制薬：シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ウイルスベクター製剤：オナセムノゲン アベパルボベク、プロテアソーム阻害薬：カルフィルゾミブ
- \* 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。

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、p10-32。に基づき作成  
[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。]

【監修】丸山 彰一 先生 (名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授)

# 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診断と疾患予後判断のための関連検査

TMA				
STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA	その他のTMA
		補体介在性TMA	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	原因不明

TMA: 血栓性微血管症、STEC-HUS: 志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群、TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病

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. p.2  
利益相反: 本論文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。

## 国内で施行可能な検査

### C3、C4

- C3低値、C4正常値は補体第二経路の活性化が示唆されるが、C3低下例は約半数程度であり、C3が正常値でもaHUSを否定することはできない
- 日常臨床で検査が可能

### 抗H因子抗体測定 ヒツジ赤血球溶血試験

- わが国では、抗H因子抗体陽性例が1~2割存在すると考えられる
- ヒツジ赤血球を用いた溶血試験はCFH遺伝子の病的バリエーション保有例や抗H因子抗体陽性例において高頻度で陽性となる。なお、血漿療法前の検体において診断的価値が高い
- 本検査は、aHUSレジストリー事務局において、非保険適用で検査が可能

### 遺伝学的検査

- 確定診断には、既知の補体関連遺伝子(CFH、CFB、CFI、C3、CD46、THBD、DGKE)の病的バリエーションの有無の解析が必要。ただし、これらの遺伝子に病的バリエーションが見つからない患者も約4~6割存在するため、病的バリエーションが検出されなくてもaHUSを否定はできない
- 基準を満たす施設からは、かずさDNA研究所において、保険診療(8000点)で検査が可能
- 臨床診断時には遺伝学的検査結果は必須ではない

<https://www.kazusa.or.jp/genetest/>(2024年6月アクセス)

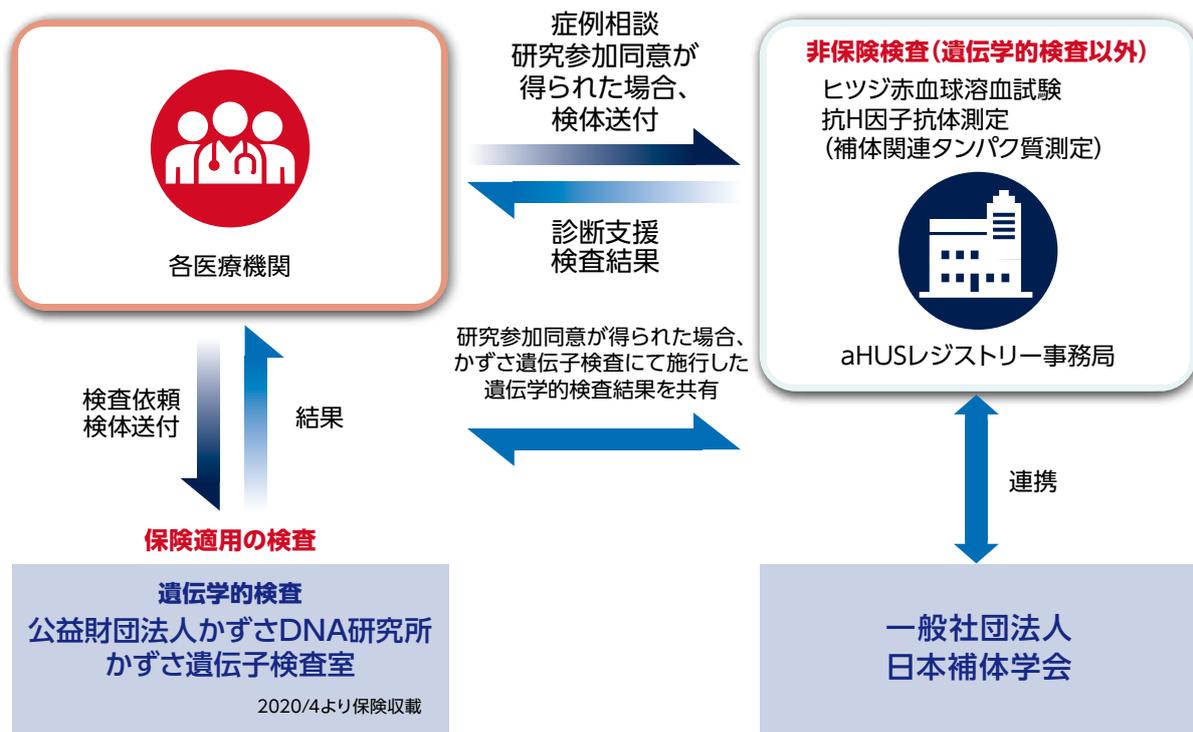
aHUSの診断に当たっては、血中C3、C4、H因子、B因子の測定、白血球上のCD46(MCP)の発現解析などを推奨する海外の報告もあるが<sup>1)</sup>、わが国で一般検査で測定可能なのはC3、C4のみである。また、いずれの検査を施行しても確定診断に至るとは限らないため、STEC-HUS、TTP、二次性TMAの鑑別を行い、臨床的にaHUSと診断されたら、抗C5抗体薬の治療開始を検討する。

1. Loirat C et al: Orphanet J Rare Dis 2011;6:60  
aHUSレジストリー事務局(<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/aHUS-registry/index.html>) (2024年6月アクセス)

【監修】加藤 規利 先生(名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科[aHUSレジストリー事務局])  
日高 義彦 先生(JA長野厚生連 南長野医療センター篠ノ井総合病院 小児科)



# aHUS 関連検査機関の相関図



かずさDNA研究所かずさ遺伝子検査室  
<https://www.kazusa.or.jp/genetest/>(2024年6月アクセス)

【監修】加藤 規利 先生(名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科[aHUSレジストリー事務局])  
日高 義彦 先生(JA長野厚生連 南長野医療センター篠ノ井総合病院 小児科)

## aHUS Source

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)  
医療関係者向け情報サイト

<https://ahussource.jp/physicians>



## ソリリス.jp

ソリリス<sup>®</sup>製品情報サイト  
<https://soliris.jp>



## ユルトミリス.jp

ユルトミリス<sup>®</sup>製品情報サイト  
<https://ultomiris.jp>



### 【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)

**ALEXION**<sup>®</sup>  
AstraZeneca Rare Disease

HUS021(8)-2406  
2024年6月改訂