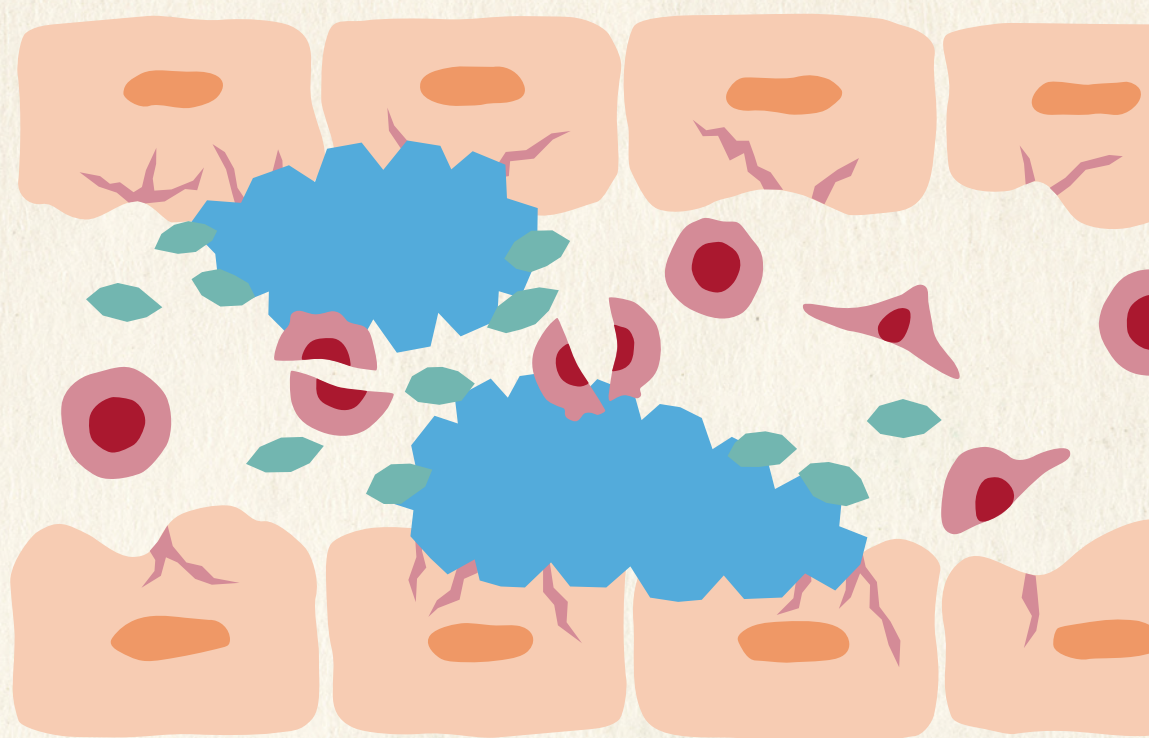


みんなで
考える
希少疾患

非典型溶血性尿毒症 症候群(aHUS)とのつきあいかた



aHUS 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

滋賀医科大学 小児科学講座 講師 澤井 俊宏先生

本記事は、2023年11月12日に患者さんとそのご家族、一般の方を対象として開催されたオンライン市民公開講座「みんなで考える希少疾患」において、滋賀医科大学小児科学講座 講師の澤井俊宏先生にお話いただいた講演「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)とのつきあいかた」についてまとめました。

aHUSは補体の過剰な活性化によって発症する病気です

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、「補体」という免疫に関わっているタンパク質が過剰に活性化することで発症する病気です。補体は、自己(自分の細胞)と非自己(ウイルスや細菌など)を区別しません¹⁾。そのため、私たちの体には補体が過剰に活性化して自分自身を攻撃しないように、補体を制御するシステムが備わっています。ところが、なんらかの理由で補体を制御している因子に変化が生じると、補体が自分自身を攻撃します。血管の壁(血管の内側)で補体が過剰に活性化すると血管に炎症が起こり、血管が狭くなります。狭くなった血管では血球が詰まりやすくなり、血の塊(血栓)ができて血流が悪くなります。血液が狭い血管を通ると、血球や血小板が壊れるため、貧血になったり血小板が減って出血が止まりにくくなったりします。さらに、細い血管がたくさん集まっているさま

ざまな臓器が傷つき、機能しなくなります。aHUSでみられる補体の過剰な活性化は、補体の制御に関わる遺伝子の変化が原因となって起こります。世界で初めてaHUSが報告されたのは、1973年、イギリスの腎臓内科医Dr. Cameronが有名な医学雑誌「The Lancet」に投稿したものでした²⁾。その後、2005年にはフランスでDr. Dragon-Dureyによって、補体制御因子に対する自己抗体でaHUSを発症した小児患者3人の報告がありました³⁾。このように、aHUSは近年になって明らかになった病気であり、世界的にも患者さんの数が非常に少ない希少疾患です。欧州における発症頻度は成人100万人に対して2~3人、小児100万人に対して7人であり⁴⁾、日本では1998~2016年に118人の患者さんが登録されました⁵⁾。

aHUSの発症には後天的な要因も関連します

aHUSは補体に関係する遺伝子の変化(遺伝子変異)を背景とする病気ですが、aHUSを発症した患者さんの年齢を調べた研究によると、幼年期から中年期まで幅広い年齢層にみられました⁶⁾。この研究の結果について、

澤井先生は「もし、遺伝子変異だけが病気の原因であれば、若いうちに発症する患者さんが多くなるはずです。しかし、実際には幅広い年齢層でaHUSの発症が認められることから、遺伝子変異の他になんらかの要因が

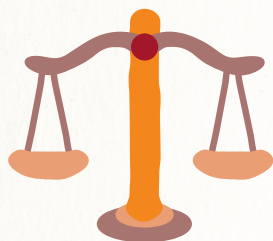
加わってaHUSが発症すると考えられます」と述べられました。実際に日本人のデータでは、aHUS患者さんの75%が、感染症、薬剤、手術、妊娠・出産などをきっかけに発症したと報告されています(図1)⁷⁾。澤井先生は、「補体の遺伝子変異を持っていても、aHUSを発症しにくい人と発症しやすい人が

いることがわかっています。これは、補体を制御する力(制御力)に個人差があるためです。制御力が強く、ある程度の刺激があっても耐えることができる人もいれば、制御力が弱く、わずかな刺激で発症してしまう人もいます」と説明されました(図2)⁷⁾。

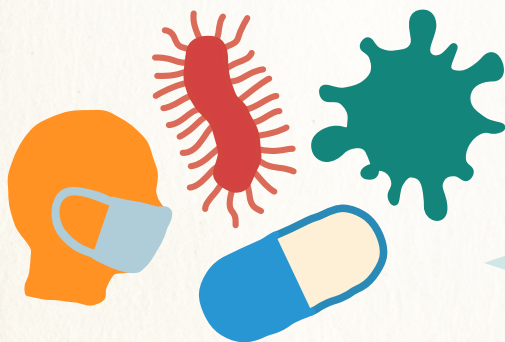
図1: aHUS発症の要因

aHUSが発症する要因について教えてください

補体系活性化と制御のバランス
活性化を制御する能力には、個人差があります



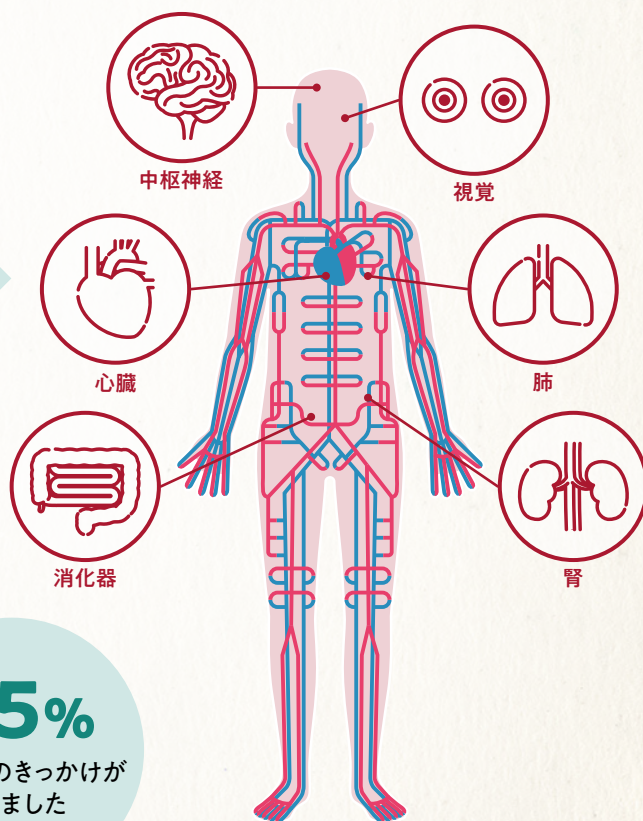
補体系を活性化させる要因
感染症・薬剤・手術侵襲・妊娠など



75%

なんらかのきっかけがありました

全身の細動脈での血栓
aHUSの発症



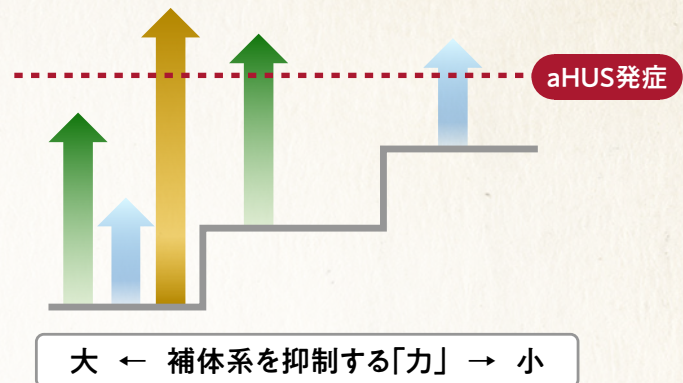
講演演者提供資料: 滋賀医科大学 小児科学講座 澤井 俊宏 先生

図2: 補体の制御力における個体差

なぜaHUSを発症する人と発症しない人がいるのですか？

- ・感染症 ・A型インフルエンザ・新型コロナ
- ・妊娠・分娩
- ・外科手術
- ・新型コロナワクチン接種

補体系が
急激に活性化するような刺激が
aHUS発症のきっかけになる



講演者提供資料: 滋賀医科大学 小児科学講座 澤井 俊宏 先生

血尿、鼻出血、皮下出血、高血圧などは日常生活で気づきやすいaHUSの初期症状

aHUSは全身の細血管で血栓が生じ、その先の臓器の機能が低下することによって発症するため、さまざまな症状があらわれます。再発を含む初期症状のうち日常生活で気づきやすい症状は、血尿、鼻出血（鼻血）、皮下出血（皮膚にあらわれる内出血）、高血圧などです（図3）⁷⁾。その他にも代表的な症状として、貧血、血小板減少、腎機能低下などがありますが、これらは医療機関で血液検査を行って確認する必要があります。

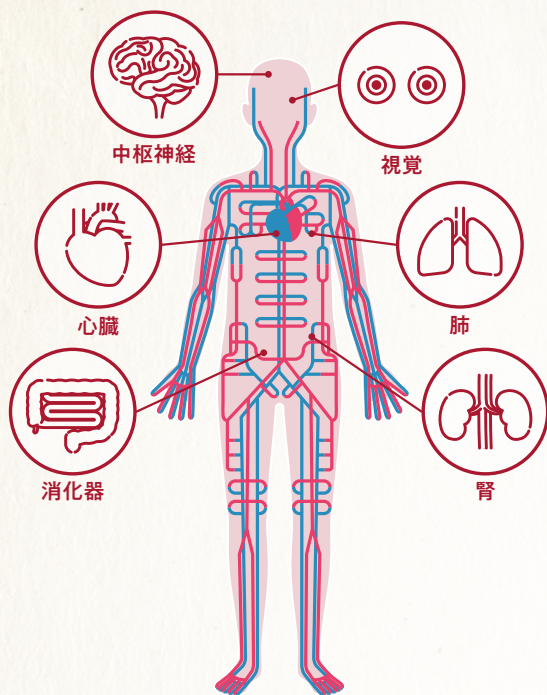
また、定期的な尿検査で今の状態を確認することも重要です。尿の検査紙を使って、朝に採取した尿を調べることができます。腎臓の糸球体が障害されるとコーラ色の濃い色の尿が、尿道が傷ついて出血するとトマトジュースの

ような真っ赤な尿が出るので、尿の色にも気を付ける必要があります。ただし、月経血や細菌が混じったり、過剰な運動を行うと筋肉からミオグロビンという成分が出るので検査結果が正しく判定されないこともあります。特に、ビタミンCを摂りすぎると、血液が尿に混じっているのに陰性と判定（偽陰性）されることがあるため、検査の前日にはビタミンCを含むサプリメント、野菜やフルーツの摂りすぎに注意が必要です。最後に、澤井先生は「aHUSの再発・再燃を早期に発見するためには、自宅で行う尿検査や血圧測定が役に立ちます。また、皮下出血など普段とは違う症状に注意しておくことも大切です」と述べられ、講演を締めくくりました。

図3:aHUSの代表的な症状

日常生活の中で気づけるaHUSを疑う症状について教えてください

全身の細動脈での血栓
aHUSの発症



日常生活の中で気づける

血尿
鼻出血・皮下出血

高血圧

医療機関で血液検査

貧血
血小板減少
腎機能低下

講演演者提供資料: 滋賀医科大学 小児科学講座 澤井 俊宏 先生

出典

- 1) Franchini M, Clin Chem Lab Med. 2015;53(11):1679-1688.
- 2) Cameron JS, et al. Lancet. 1973;2(7835):975.
- 3) Dragon-Durey MA, et al. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):555-563.
- 4) Mele C, et al. Semin Immunopathol 2014;36(4):399-420.
- 5) Fujisawa M, et al. Clin Exp Nephrol. 2018;22(5):1088-1099.
- 6) Schaefer F, et al. Kidney Int. 2018;94(2):408-418. (Supplementary material)
- 7) 講演演者提供資料: 滋賀医科大学 小児科学講座 澤井 俊宏 先生