

補体制御異常による 非典型溶血性尿毒症症候群 エーエイチユーエス (aHUS)について



監修：東京女子医科大学 腎臓小児科 教授 服部 元史 先生

医療機関名



ALEXION

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
〒150-0012 東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー TEL:0120-577657
Copyright © 2014 Alexion Pharmaceuticals, Inc. All right reserved. HUS-PTB-1410

補体制御異常による 非典型溶血性尿毒症症候群 エーエイテューエス (aHUS)を知るために



補体制御異常による aHUS はとてもまれな病気です。もし、少しでもわからないことがあれば、迷わず主治医に相談してください。そして、十分に納得した上で安心して治療を受けるようにしましょう。

補体制御異常による aHUS と診断 されたら…

補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群 (Atypical hemolytic uremic syndrome : 以下 aHUS) は、とてもまれな慢性の病気で、治療が難しい難病とされています。この病気だと診断されたら、とまどいや不安、失望感を抱いたりするかもしれません。でも、近年多くのことが解明され、治療法も進歩しています。この病気はきちんと治療を続ければ十分にコントロールできるようになってきています。

下線の用語については、
18、19ページの用語集をご覧ください。

補体制御異常による aHUS を理解しましょう

もし、あなたやご家族がこの病気だと診断されたら、おそらくたくさんの質問や疑問が浮かんでくることと思います。

補体制御異常による aHUS とはどのような病気ですか？

この病気になると、体の中で何が起こりますか？

どのような症状がみられますか？

どのような経過がみられますか？

この病気をコントロールするためには？

この病気とともに生きていくためには？

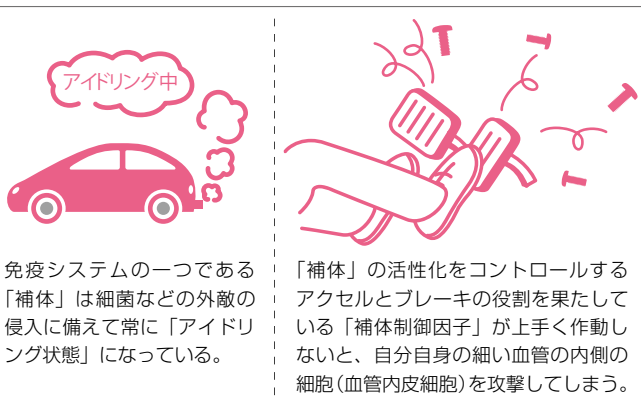
この小冊子は、補体制御異常による aHUS について解説しています。患者さんやそのご家族の方の疑問に答え、よりよく病気を理解していただけるように構成されています。



補体制御異常による aHUS とはどのような病気ですか？

補体制御因子の異常による病気です

私たちの体には、体内に侵入した細菌などの外敵を攻撃して感染症などから体を守る免疫システムがあります。この免疫システムの一つに血中に存在する「補体」があります。「補体」は細菌などの外敵の侵入に備えて、自動車に例えるなら常にエンジンがかかった状態（アイドリング状態）になっており、アクセルとブレーキのような役割を果たしている「補体制御因子」によってきちんとコントロールされています。ひとたび細菌などの外敵が体内に侵入すると、ブレーキは解除されて、アクセルが踏み込まれることで「補体」は活性化し体内に侵入した外敵を攻撃します。このように「補体」は体内に侵入した外敵を攻撃するのに重要な役割を果たしています。



免疫システムの一つである「補体」は細菌などの外敵の侵入に備えて常に「アイドリング状態」になっている。

「補体」の活性化をコントロールするアクセルとブレーキの役割を果たしている「補体制御因子」が上手く作動しないと、自分自身の細い血管の内側の細胞（血管内皮細胞）を攻撃してしまう。

補体制御異常による aHUS は、この「補体」の活性化をコントロールするアクセルとブレーキの役割を果たしている「補体制御因子」に遺伝子の変異などがあるために起こる病気です。この病気の患者さんでは、アクセルとブレーキが上手く作動しないので、「補体」がたえず活性化した状態になります。その結果、活性化した「補体」が自分自身の細い血管の内側の細胞（血管内皮細胞）を攻撃してしまい、血栓性微小血管障害（TMA）によるさまざまな症状を引き起こします。

遺伝子の変異などで起こる病気です

一部の遺伝子の構成が変化（遺伝子の変異）したことで起こるとてもまれな病気です。原因となる遺伝子の変異は、親から子へ受け継がれる可能性があります。遺伝子の変異を受け継いだとしても発症するかどうか、また、いつ発症するかはわかりません。発症のきっかけや時期はさまざま、**乳児から大人まで幅広い年齢層で発症する可能性があります。**また、症状は、他の病気でみられる症状とよく似ていたり、**人によって現れる症状が異なるため、診断が難しい病気です。**

まずは、患者さんご自身やご家族がこの病気をきちんと理解し、主治医の先生とよく話し合うことが、病気をコントロールする第一歩となります。

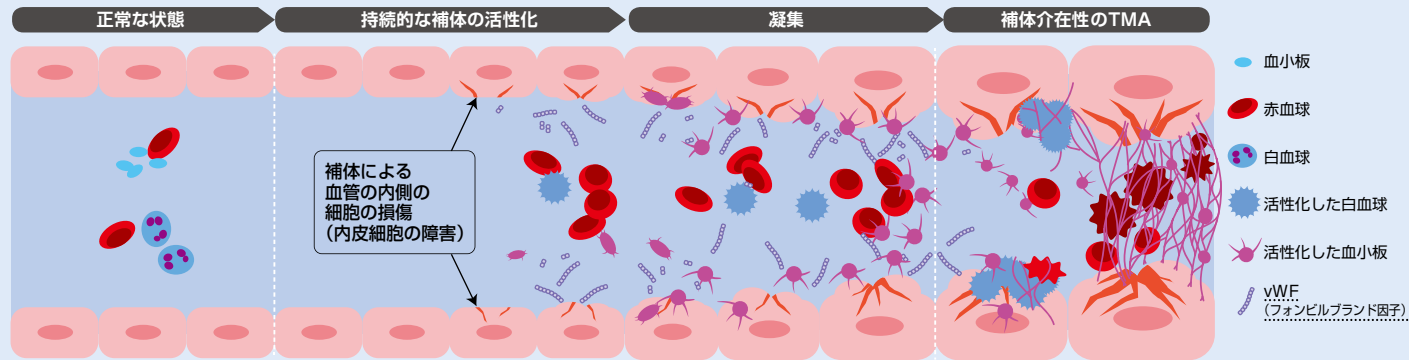
補体制御異常による aHUS になると、体の中で何が起こりますか？

この病気では、前述の通り、補体制御因子が補体を制御することができなくなっているため、補体が常に活性化し、自分の細胞を攻撃してしまいます。補体は血中に存在しているため、全身にはりめぐらされている細い血管の内側の細胞（血管内皮細胞）を傷つけることとなります。血管の内側の細胞が傷つけられると、細胞が腫れて炎症などが起こるとともに、血管の傷に反応して、血中の血小板が活性化します。血小板は、本来、切り傷などを負ったときに血管の傷口に集合し、血液を固めて傷口をふさぎ、止血する働きを持つ血液の重要な成分です。しかし、血管の内側の傷に反応して活性化した血小板は、血管の中

で集合し、さらに血小板の活性化や炎症に反応した白血球も集まってきて、血液のかたまりである血栓を形成します。

この病気の患者さんの体では、このように「補体制御因子の異常→補体の活性化が制御できなくなる→自分の細胞を攻撃してしまう→血小板などの血液の成分が集合して血栓が形成される」といったことが全身の細い血管で起こります。全身の細い血管で多数の血栓が形成されることで、さまざまな症状を引き起こし、症状が増悪すると、生命をおびやかす事態を招きます。

補体制御因子の異常により、血管が傷つけられ、血栓が形成されます



正常

免疫システムの一つである「補体」は、細菌などの外敵の侵入に備えて、自動車に例えるなら常にエンジンがかかった状態（アイドリング状態）になっています。細菌などが侵入するとブレーキは解除され、アクセルが踏み込まれることで「補体」は活性化し、体内に侵入した細菌などを攻撃します。

遺伝的素因

補体制御異常による aHUS の患者さんでは、アクセルとブレーキが上手く作動していないので、「補体」をきちんと制御することができず、「補体」がたえず活性化しています。

血管損傷

その結果、活性化した「補体」が自分自身の血管の内側の細胞（血管内皮細胞）を攻撃し、腫脹や炎症が起こります。

内皮細胞の障害と血液凝固

内皮細胞が障害されると、傷ついた細胞を修復するために活性化した血小板が集まり、そこに白血球も集積して血液のかたまりである血栓が形成されます。

補体介在性の TMA（血栓性微小血管障害）

全身の細い血管の中で血栓が形成されるとさまざまな症状が現れます。

補体制御異常によるaHUSではどのような症状がみられますか？

ティエムエー TMA（血栓性微小血管障害）とは

補体制御異常による aHUS では、全身の細い血管で多数の血栓が形成されます。このような状態を血栓性微小血管障害（Thrombotic microangiopathy : TMA）と呼びます。つまり TMA はこの病気で起こる病的な状態を表す呼称といえますが、TMA は他の病気でも起こることがあります。この病気では、持続性の制御不能な補体の活性化によって TMA が起こるため、「補体介在性 TMA」とも呼ばれます。TMA はさまざまな症状や合併症を引き起こすため、TMA を進行させないようにすることが重要です。

補体制御異常による aHUS によくみられる症状や合併症

全身の細い血管で多数の血栓が形成される TMA は、全身に影響を及ぼし、次のようなさまざまな症状や合併症の原因になることがあります。

● 血液で起こる症状

全身の細い血管で血栓がつくられるため、血中で血小板が減少する血小板減少症や、赤血球が血栓にぶつかって破壊される（溶血）ことによる微小血管障害性溶血を起こします。また、血栓により狭くなった血管を通過する際に切断された赤血球（破碎赤血球）の存在もみられます。

● 腎臓の障害

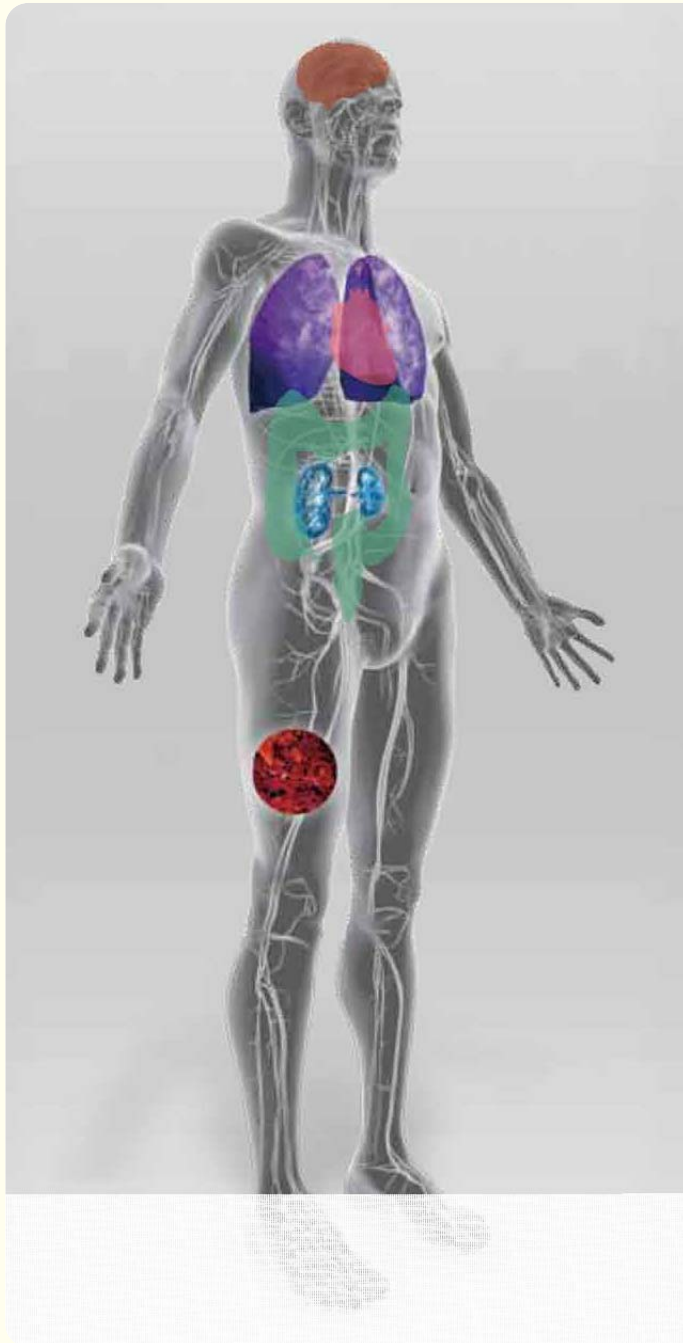
腎臓には細い血管がたくさんあります。腎臓の細い血管で血栓がつくられることで腎臓の働きが悪くなった結果、患者さんの半数以上が ESRD（末期腎不全）に至っています。

下線の用語については、18、19ページの用語集をご覧ください。



補体制御異常による aHUSと ESRD（末期腎不全）

血栓が腎臓の細い血管をふさぐことで腎臓に十分な血液がいかなくなり、次第に腎臓の機能が低下して透析や腎移植を必要とする末期腎不全（End stage renal disease : ESRD）に至ることがあります。腎臓の機能は、尿検査での血尿や蛋白尿の有無や、血液検査での血清クレアチニンの値から計算する推算糸球体ろ過量（eGFR）値を指標に評価されます。補体制御異常による aHUS では、腎臓に障害が現れる患者さんが多く、定期的に腎機能の検査を受けることが大切です。ESRDの詳細は主治医にご相談ください。



● 心臓や血管の症状

細い血管の中でできた血栓が、静脈や動脈を狭くしたり、ふさいだりすることで、高血圧、心臓発作、脳卒中などの問題を引き起こすことがあります。

● 中枢神経系の症状

混乱や痙攣などの中枢神経系の症状が現れることがあります。

● 消化器系の症状

吐き気や腹痛を起こしたり、下痢の症状が現れることがあります。

● 肺の症状

呼吸困難や肺における出血などを起こすことがあります。

障害を受けてしまった腎臓などの臓器の働きは、その障害の程度が重いと元に戻らなくなってしまいます。そのため、早期から積極的に治療を始め、病気をコントロールすることが大切です。主治医とよく相談し、定期的な受診により変化を見逃さないようにしましょう。





エーエイチユーエス

補体制御異常による aHUS では どのような経過がみられますか？



補体制御異常による aHUS は治療の継続が必要な病気です

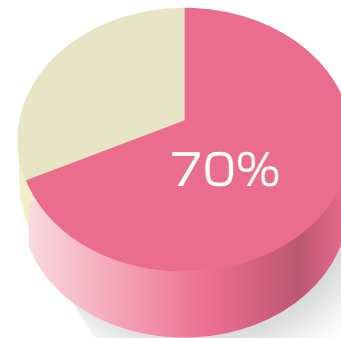
補体制御異常による aHUS は、完全に治すことはできません。そのため、症状や合併症などのリスクが長期にわたり存在し、治療の継続が必要な病気です。けれども適切な治療を継続すれば病気をコントロールしながら充実した生活を送ることが可能です。

進行性の病気であり、 重大な合併症が発生する可能性があります

補体制御異常による aHUS は、放っておくとどんどん症状が悪くなってしまふ進行性の病気です。この病気では、TMA によって全身にさまざまな症状が現れますが、こうした症状は TMA が進行することで悪化したり、重大な合併症が発生したり、場合によっては生命をおびやかす可能性もあります。例えば、この病気の患者さんのうち 70% が初発後 1 年以内に、徐々に腎臓の働きが低下する慢性腎不全や透析、またはお亡くなりになったとの報告もあります(右図)。したがって、この病気のリスクを正しく理解し、早期から適切な治療を開始して TMA を進行させないことが何よりも重要です。さらに、そうした適切な治療を継続することが、補体制御異常による aHUS における TMA を抑制し、さまざまな症状や重大な合併症を防ぐことにつながるのです。

補体制御異常による aHUS で最も多くみられる遺伝子変異型である CFH (補体 H 因子) 変異を有する患者さんの 70%、患者さんの全体でも 65% は、血漿療法を行っても初発後 1 年以内に死亡、透析施行、または慢性腎不全などの障害を起こします。

血漿療法を行っても初発後 1 年以内に障害が発生する確率



Caprioli J. et al: *Blood*. 2006; 108: 1267-1279 より作図

試験概要：国際的な患者登録データベースより、CFH 変異を有する患者さん 40 例を抽出した。

図

補体制御異常による aHUS の治療は 長期間にわたります

この病気は完全に治すことができないので、一定期間治療を受けただけで治療をやめてしまうと、再び進行し始めてしまいます。TMA の進行を食い止め、合併症を予防するためには、適切な治療を継続することが重要なのです。

補体制御異常による aHUS で現れる 主な自覚症状と合併症

この病気では、さまざまな自覚症状や重大な合併症のリスクがありますが、こうした症状やリスクを理解し、適切な治療を継続することでコントロールすることが可能です。

補体制御異常による aHUS で 現れる主な自覚症状



さまざまな合併症

補体制御異常による aHUS はちょうど冰山のようなものです。自覚症状は氷山の一角です。見えないところで病状が進行していたり、重い合併症が潜んでいるかもしれません

補体制御異常による aHUS を コントロールするためには？

エーエイチユーエス

補体制御異常による aHUS の 症状を知りましょう

自覚症状はこの病気の一部を伝えているにすぎませんが、健康状態がどのように変化しているかを知る大切な手段です。体調に対して注意を払い、変化について主治医に伝えてください。特に急な変化が起こったときには、すぐに主治医に連絡してください。また、自覚症状や様子の変化などをチェックすると同時に定期的な受診により、さらに詳しく正確に状態を知ることができます。

適切な治療を早期から始め、 それを継続することが重要です

補体制御異常による aHUS は慢性かつ進行性の病気であるため、その症状は時間の経過とともに変わってくることもあります。現在、症状がなくても、風邪やインフルエンザといった感染症をきっかけに TMA が再発して、命にかかわるような発作や臓器障害が起こるかもしれません。しかし、最近では新しい治療法も進歩しており、治療をしながら充実した生活を送ることが可能になっています。そのためにも早期から積極的に治療を始め、適切な治療を継続していくことが重要です。



補体制御異常による aHUS とともに 生きていくためには？

あなたはひとりではありません

非常にまれな病気のため、情報も少なく不安に思ったり心細く感じることもあるかもしれません。しかし周囲に同じ病気の患者さんがいなくても、ひとりで悩まないでください。気になることや不安なこと、わからないことがあったら、専門の知識を持った医師や医療スタッフに相談して、この病気とつきあってください。

役に立つウェブサイト

難病情報センター

厚生労働省が難治性疾患克服研究事業としている病気を中心とした情報を提供しています。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/2610>

用語集 (五十音順)

炎症

炎症は、外傷や病原菌の侵入などの刺激を受けたときに体に起こる反応を指します。炎症が起こった場所では、免疫にかかわる細胞や成分が集まり、腫れや発熱などが起こります。

クレアチニン

筋肉が使われたときにできる老廃物の一つで尿中に排泄されます。腎臓の機能が低下していると、排泄できずに血中のクレアチニンの量（血清クレアチニン）が増えるので、腎臓の機能を評価する指標として用いられます。

血小板

血中にある成分の一つで、出血などをしたときに血管の傷口に集合し、血液を固めて出血を止める働きをします。補体制御異常によるaHUSでは、血管の内側の傷に反応し、血管の中で集合してさまざまな血中の成分とともに血栓をつくります。

血小板減少症

血中の血小板が減少する病気で、出血しやすくなったり出血が止まりにくくなったりします。さまざまな病気が血小板減少の原因となり、補体制御異常によるaHUSもその一つです。

血漿療法

血液は、赤血球などの血球成分と、血漿と呼ばれる液体成分で構成されています。血漿療法は、病気の原因となるものが血漿に含まれているときに行われる治療法で、血漿交換や血漿輸注などがあります。血漿交換は、血液を特別な機械に通して血漿のみを取り除き、新しい血漿と入れ替える治療法です。また、血漿輸注は、新しい血漿を輸血のように点滴注射する治療法です。

血栓

血栓は、血管内で血液が固まったものです。通常、切り傷や外傷を負ったときに血液が固まって出血を止めます。しかし、時としてこのようなかたまりが静脈や動脈の血流を遮断し、危険な症状を引き起こすことがあります。補体制御異常によるaHUSでは、全身の細い血管に多数の血栓ができることによって重大な合併症が起こる場合があります。

血栓性微小血管障害 (TMA)

TMAは、全身の細い血管で多数の血栓が形成される病態を指し、「血小板数の減少（血小板減少症）」「微小血管障害性溶血」「臓器の障害」といった症状が現れます。

推算糸球体ろか量 (eGFR)

腎臓が老廃物をどれくらい尿中へ排泄できるかを示した指標で、腎臓の機能を評価する方法の一つです。この値が低いほど腎臓の動きが悪いということになります。

赤血球

全身に酸素を運び、体内の老廃物（二酸化炭素）を取り除く、血中にある成分の一つです。補体制御異常によるaHUSでは、赤血球が破壊される溶血が起こります。

蛋白尿

本来、尿中にほとんど排泄されない蛋白がたくさん排泄されるようになります。蛋白尿は尿検査でわかり、蛋白尿と指摘される場合は腎臓の病気である可能性があります。腎障害を評価する指標として用いられます。

透析

腎臓は体の老廃物を尿中に排泄する役割を持っています。透析は、腎臓の動きが低下した末期腎不全（ESRD）の患者さんの血液を人工的にきれいにする治療法です。

破碎赤血球

赤血球は全身の血管を循環していますが、強い力がかかったり、血栓で狭くなった血管を通過することで、赤血球が破壊される溶血が起こります。破壊されて断片化した赤血球が破碎赤血球です。TMAが起こる病気では、検査によって破碎赤血球が確認されます。

白血球

体内へ侵入してくる病原菌や異物などを分解して、生体を防御する役割がある血球成分の一つです。好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球の5種類に分類されます。

微小血管障害性溶血

さまざまな原因で赤血球が破壊されることを溶血といいます。「微小血管障害性溶血」は、血栓などで狭くなった血管や傷ついた血管を赤血球が通過するときに、赤血球が破壊されて起こる溶血を指します。TMAの症状の一つとして現れます。

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

補体制御異常などさまざまな病因によりTMAが引き起こされ、溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害などの症状が現れます。

フォンビルブランド因子 (vWF)

血小板同士を結合させる「糊」の役割をし、出血を止める働きをする血中の成分の一つです。

補体

体内に侵入した細菌などの外敵を攻撃して感染症などから体を守る免疫システムがあります。「補体」は、この免疫システムの一つであり、血中に存在します。健康な体では「補体」は細菌などの外敵の侵入に備えて、常にアイドリング状態になっており、アクセルとブレーキのような役割を果たしている「補体制御因子」によって上手にコントロールされています。

補体制御異常によるaHUS

aHUSの中で、補体制御因子の遺伝子に変異があることで起こる病気です。補体をきちんと制御できないため、補体が過剰に活性化して自分の細胞を攻撃してしまい、TMAが起こります。

補体制御因子

免疫にかかわる補体が過剰に活性化して自分自身の細胞を傷つけることがないように制御する因子です。複数の補体制御因子があります。

末期腎不全 (ESRD)

腎臓の動きが著しく低下し、腎機能の指標であるeGFR値が著しく低下した状態で、透析や腎臓移植による治療が必要となります。

免疫

免疫は、体内に侵入した病原菌などを排除し体を守る防御システムです。免疫にはさまざまな細胞や因子がかかわっています。