



A PATIENT'S JOURNEY

非典型溶血性尿毒症症候群 エーエイチユーエス (aHUS) と付き合うために

監修

杏林大学医学部
腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

要 伸也 先生

これまでと変わらない日常生活を 続けていくために

CONTENTS

aHUS って、どんな病気なの？	4
aHUS で気を付けなければならない徴候や症状には、 どんなものがあるの？	6
aHUS の症状はずっと続くの？	8
aHUS の症状が現れるタイミングは？	9
治療を始めるために、まず何をしたらいいの？	10
aHUS とうまく付き合っていくために大切なことは？	11
aHUS のことをもっと知りたいときは？	12
用語集	13
参考資料	15

ある患者さんの声



ある日突然aHUSと診断され、
ただただ頭の中が真っ白になってしまって…。
でも、病気について詳しく説明してくれて、
治療に取り組んでくれる先生や看護師さんたちのおかげで、
ひとりで悩まなくていいんだと
考えるようになりました。

非典型溶血性尿毒症症候群^{エーエイチユーエス} (aHUS) と診断され、ただただ驚かされている
かもしれません。しかし近年、この病気に対する治療法は進歩しています。
そのため、治療をきちんと続けることで、いままでと変わらない生活を送れ
るようになってきています。

そこでこの冊子では、aHUSへの理解とともに、生活上の注意点や工夫に
ついて紹介していきたいと思えます。

下線のついている用語については、13～14ページの用語集をご覧ください。

aHUS と付き合うために aHUS って、どんな病気なの？

aHUSは、「補体」という体の仕組みが正常に機能しないことで生じる病気です^{1, 2}。もともと補体は、感染症などから体を守る免疫系の構成要素の一つです。この補体が働くためのシステムでは、その活性が常に低レベルの状態になっていて、細菌などの外敵から体を守るため、いつでも活性化できるようにスタンバイしています^{3, 4}。そして、補体の活性化は、細菌やウイルスによる感染だけでなく、妊娠、アレルギー、あるいは外傷など、日常生活の何らかのきっかけでも亢進してしまうのです^{2, 5-10}。

補体の活性化はあるタイミングで元のレベルに戻ります。しかし、aHUS患者さんでは、遺伝的な要因により、補体の活性化をコントロールする補体制御因子という物質がうまく機能せず、補体が絶えず活性化した状態になっています^{1, 3, 6}。

このままずっと aHUS と付き合わなければならないのでしょうか？

aHUSは、血管内で補体系が過度に亢進してしまうために起こる複雑な疾患です^{1-3, 11, 12}。

aHUSには遺伝的な要因が想定されるため、最先端の医療でもその原因を完全に取り除くことは難しいと考えられています¹。

しかし、この病気の解明は進んでいて、早くから適切な治療を開始する



aHUS でない人

日常生活の何らかのきっかけで補体制御因子のスイッチがオンになります³。そして、その必要性がなくなると、補体制御因子のスイッチがオフになり、補体がコントロールされて元の低いレベルに戻ります^{1, 3, 6}。



aHUS 患者さん

補体制御因子のスイッチが常にオンになっていて補体は活性化されたまま^{1, 3}、つまり補体がコントロールできない状態になっています^{1, 13}。

さらに、感染などが引き金になって、補体の活性化がさらに亢進すると、体のさまざまな部位にダメージが生じます¹⁴⁻¹⁷。

こと、そしてその治療を継続することが重要であると考えられるようになっています。

そこで、現時点で選択できるいくつかの治療法の中から、担当医師があなたに適した方法を選択していきます。

aHUS で気を付けなければならない 徴候や症状には、どんなものがあるの？

aHUSになると、補体が活性化されることで全身にはりめぐらされている細い血管の内側の細胞が傷つき、血小板が過剰に活性化します^{5, 18}。その結果、細い血管に血栓が作られます。これらの血栓は、腎臓、脳、心臓、消化管などの臓器で作られて、損傷や機能障害を引き起こすことがあります^{6, 18}。

もしかすると、次に示すような症状をすでに経験しているかもしれません。これらの症状のいずれかに当てはまるときは、すぐに担当医師に連絡してください。aHUSを正しく理解してその徴候と症状を知るとは、この病気が引き起こすさまざまなリスクを減らすうえでとても大切です。

ある患者さんの声

aHUSは腎臓だけに悪さをする
血液の病気というイメージでした。
まさかこの病気が脳や心臓にも
悪さをするとは思っていませんでした。



腎臓

50% を超える aHUS 患者さんで腎臓の合併症が現れます^{2, 19} (海外データ)

- 透析 (末期腎不全 [ESKD])²⁰



脳

48% の aHUS 患者さんで神経症状が現れます¹⁵ (海外データ)

- 混乱²¹
- 脳卒中²¹
- 発作¹⁵



心臓

43% の aHUS 患者さんで心血管症状が現れます¹⁵ (海外データ)

- 心臓発作^{17, 22}
- 高血圧症²³
- 血栓¹⁷



胃と腸

51% の aHUS 患者さんで消化器症状が現れます¹⁹ (海外データ)

- 腹痛¹⁸
- 下痢^{10, 24}
- 大腸炎²⁰
- 悪心 / 嘔吐²⁵

aHUS の症状はずっと続くの？

aHUSは慢性的に続く病気です。そして、aHUS患者さんでは、何の予兆もなしに重篤で生命にかかわるような症状が現れることもあります^{8, 12, 26}。ただし、患者さんの症状は一人ひとりで異なり、症状がずっと現れない患者さんもいれば、頻繁に体調を崩す患者さんもいます^{1, 26}。



いつもの生活から……



aHUS の症状が現れるタイミングは？

aHUSの症状は、何の予兆もなしに突然現れることが多いので^{11, 12, 14, 27}、予測するのは難しいとされています。そのため、何ごともなく過ぎてきたaHUS患者さんでも、急に体調不良になったりします^{8, 12, 27}。



aHUSの症状が一つでも現れたら、すぐに担当医師に連絡してください。aHUSは、いまのところ完全に治すことのできない病気とされていますが、選択できる治療法はいくつもあります^{1, 28, 29}。治療方針、再診や観察の頻度については、担当医師とよく相談し、きちんと治療を続けていきましょう。

治療を始めるために、 まず何をしたらいいの？

気になることや不安なこと、わからないことがあれば、いつでも担当医師に次のような質問をしてみましょう。

- aHUS の治療は、これからどのように進めていくのですか？
- 治療法にはどんな選択肢がありますか？
- 治療を進めていくうえで、自宅でもやれることがありますか？
- どのくらいの頻度で通院しなければなりませんか？
- 受診時にどんな検査をしますか？
- 検査結果からどんなことがわかりますか？
- 自宅で過ごすときは、どんな徴候や症状に注意したらいいですか？
- 調子が悪くなったら、誰に連絡すればいいですか？



いまのところ、aHUSを完全に治す方法は見つかっておりません。そのため、担当医師をはじめとする医療スタッフと一緒に、生命にかかわるような重大なリスクを減らすための対策を考え、行動することが大切です^{1, 28, 29}。

aHUS とうまく付き合っていくために 大切なことは？

aHUSと診断されると、ライフスタイルや社会との関わりをはじめとする日常生活に支障が生じるかもしれません。また、症状などのせいで、いろいろ悩んだり、落ち込んだりすることもあるかもしれません。

ある患者さんの声



あまり悲観になることはありません。
最初は不安だけですが、
いろいろな人たちが
サポートしてくれます。

治療を進めていくうえでまず大切なのは、担当医師や看護師、また、それ以外にも診療にかかわるあらゆるスタッフと信頼関係を作っていくことです。さらに、支援してくれる人々や組織があることを知っておくのも重要です。

それから、すでに治療に取り組んでいる他のaHUS患者さんやご家族との交流は、これからの治療の手助けになるかもしれません。この病気の経過は患者さん一人ひとりで異なるのですが、参考にできそうな話が聞けたり、病気と向き合うことの大切さを教えてもらえたりするので、今後の生活のヒントや糧となることでしょう。

aHUS のことを もっと知りたいときは？

aHUSに関するウェブサイトには、次のようなものがあります。

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。

 ウェブサイト：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3846>

aHUS Source

aHUS という病気、そしてその治療や、患者さんとその介助をする方への情報を提供しています。

 ウェブサイト：<https://ahussource.jp/patient>

Global Genes

グローバルな支援団体で、希少疾患とともに生活されている方たちのために活動しています。病気への認識を高めることを目的に、患者さんとそのご家族に情報を提供したり、交流の場を提供したりしています。

 ウェブサイト：<https://globalgenes.org> (英語サイト)



aHUS Kids Japan

小児非典型溶血性尿毒症症候群患者会

日本の子供の aHUS 患者さんにご家族を対象にした患者会で、正確な情報を提供したり、患者さん同士の交流を目的に活動しています。

 ウェブサイト：<https://ahuskidsjapan.jimdofree.com/>

用語集 (五十音順)

(この冊子中の用語と知っておきたい用語)

- 遺伝子疾患** 遺伝子の変異によって引き起こされる病気のことを指します。
- クレアチニン** 筋肉の代謝によって生成される老廃物で、血管を通過して腎臓に運ばれます。これは腎機能の指標として信頼性がとても高く、血中のクレアチニン値の上昇は腎機能障害や腎疾患のサインとされています。
- 血小板** 血液を固めることで止血を補助する血液細胞です。
- 血栓** 血管内にできる血の塊のことです。これによって、血液の流れが遮断されます。
- 血栓性微小血管症 (TMA)** ライ-エム-エー
内皮細胞がダメージを受けることで、体じゅうのさまざまな細い血管で血栓の形成や炎症を起こす病態のことです。
- 高血圧症** 血圧が上昇した病態のことです。
- 神経性** 脳、脊髄、および神経などの神経系に関するものを指します。
- 心血管** 心臓 / 血管に関連するものを指します。
- 赤血球** 最も一般的な種類の血液細胞です。これにはヘモグロビンが含まれ、体の循環系を通して体組織に酸素を運ぶための主な手段になっています。
- 全血球計算 (全血算、CBC)**
赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、血小板数を一括して測定するもので、血液細胞の産生と破壊について評価します。
- 大腸炎** 大腸に腫れや炎症が生じる疾患の総称です。
- 蛋白尿** 尿に異常な量のタンパク質が出ている状態を指します。正常な腎臓では、血液中の老廃物はろ過され尿として体外へ排泄されるとともに、体に必要なタンパク質などはろ過されず血液中にそのまま残ります。しかし、腎臓のろ過機能がダメージを受けると、タンパク質も尿中に排泄されるようになります。つまり、蛋白尿は腎臓病のサインです。
- 透析** 適切な機能が失われている腎臓から血液をろ過するための処置で、血液は老廃物と水分を取り除くフィルターを通過して体に戻ります。
- 突然変異** 遺伝子を構成する DNA 配列の恒久的変化のことです。遺伝子にはタンパク質の設計図が書かれているので、DNA 配列に変化が起こると、正常に機能しないタンパク質が作られてしまいます。

内皮細胞 血管の内壁を形成し、血管壁と血液の間を隔てて凝固を防ぐ役割をしています。この細胞は、免疫応答、血液凝固、炎症、血圧、臓器の修復に関与しています。

乳酸脱水素酵素 (LDH)
エルディーエイチ
体のほとんどの細胞に存在する酵素で、細胞が傷ついたり、破壊されたりすると血中に放出されます。そのため、血中のLDH値は、組織と細胞のダメージを評価する指標とされています。

尿検査 尿の物理的、化学的、顕微鏡的検査のことで、尿中のさまざまな物質を検出、測定するいくつかの検査を含んでいます。

脳卒中 脳への血流不足によって起こる医学的な緊急事態で、脳細胞の死滅を招きます。

白血球 病気から体を守る働きに関与する免疫系の細胞です。これは骨髄で作られ、血液系およびリンパ系の全体に存在します。血中の白血球数は、ほとんどの病気における指標になっています。

ヘモグロビン 肺から体組織に酸素を運び、組織から肺へ二酸化炭素を持ち帰る赤血球のタンパク分子です。

補体 異物や細菌などによる感染症から体を守る免疫系の一部で、血液中に存在するタンパク質の一群で構成されています。

発作 脳内の神経細胞の活動変化によって起こります。発作の強さには、ほとんどわからない程度のもから意識消失や痙攣まで、大きな差があります。

末期腎不全 (ESKD)
イーエスケディー
腎臓が老廃物と過剰な水分を尿として体外に排泄できなくなった病態のことです。このような患者さんでは、透析によって血液をろ過しなければなりません。

溶血性貧血 赤血球が本来の寿命より前に破壊されてしまうことで貧血を引き起こす病態を指します。血液細胞が死滅すると、体の骨髄はそれを補うためさらに多くの血液細胞を作るのですが、溶血性貧血になると骨髄は体に必要な分量の赤血球を作ることができなくなってしまいます。

参考資料

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-1687.
2. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-1859.
3. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008;223(1):300-316.
4. Zipfel PF, Heinen S, Skerka C. Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(4):372-378.
5. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633.
6. Liszewski MK, Atkinson JP. Too Much of a Good Thing at the Site of Tissue Injury: The Instructive Example of the Complement System Predisposing to Thrombotic Microangiopathy. *ASH Educ Program Book*. 2011;2011(1):9-14.
7. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol*. 2008;143(3):336-348.
8. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2013;33(1):27-45.
9. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859-867.
10. Geerdink LM, Westra D, Wijk JAE van, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1283-1291.
11. Loirat C, Frémeaux-Bacchi. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
12. Frémeaux-Bacchi, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-562.
13. Zhao J, Wu H, Khosravi M, et al. Association of Genetic Variants in Complement Factor H and Factor H-Related Genes with Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility. *PLoS Genet*. 2011;7(5):e1002079.
14. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267-1279.
15. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child*. 1997;76(6):518-521.
16. Larakeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency--are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2007;22(11):1967-1970.
17. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174-180.
18. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60(3):831-846.
19. Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, et al. Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177894.
20. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Update on the Complement System and What Is New. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(4):c219-c235.
21. Salem G, Flynn JM, Cataland SR. Profound neurological injury in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol*. 2013;92(4):557-558.
22. Sallée M, Daniel L, Piercecchi M-D, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):2028-2032.
23. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull*. 2006;77-78(1):5-22.
24. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):23-35.
25. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2180-2187.
26. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc A-L, et al. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(6):673-681.
27. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi, Dragon-Durey M-A, et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392-2400.
28. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):7-13.
29. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508-530.



医療機関名

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease