

非典型溶血性尿毒症症候群

1. 疾患名ならびに病態

非典型溶血性尿毒症症候群

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は当初、「病原性大腸菌による STEC-HUS と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 以外の血栓性微小血管症 (TMA)」と定義され、主に補体代替経路の制御因子 (CFH, CFI, MCP/CD46 など) や補体成分 (C3, CFB 等) の遺伝的異常 (狭義の aHUS)、あるいは二次性 TMA (感染、薬剤、妊娠、移植など) により補体経路が過剰に活性化し、微小血管内皮損傷の結果、血小板凝集・赤血球破碎・腎 (糸球体・細小動脈) 障害を来す疾患群として分類された。その後 aHUS の治療薬として補体阻害薬が開発され、補体が介在しない疾患に対しても補体阻害薬が使用される懸念が生じたため、再定義の必要に迫られた。国際的にはいまだ TMA の分類及び aHUS の定義は定まっていないが、日本腎臓学会発行の非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2023 では、aHUS を補体介在性 TMA と定義し、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA、原因不明のその他の TMA と区別している。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

血栓性微小血管症 (TMA) の 3 徴 (溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害) を確認する。溶血性貧血の症状として貧血、黄疸、LDH 上昇、ハプトグロビン低下、破碎赤血球など、急性腎障害の症状として、乏尿～無尿、浮腫、高血圧、血中クレアチニン上昇を認める。重篤な例では、中枢神経症状 (意識障害、痙攣) や心不全などの合併症を生じる。

◇ 診断の時期と検査法

TMA を認めた場合、速やかに STEC-HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、臨床的な aHUS を診断する。STEC-HUS の鑑別のために、牛肉や生肉などの摂取歴を確認し、腹部画像検査や便培養検査を行う。TTP の鑑別のために、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗体を評価する。問診や身体診察などから二次性 TMA が疑われる場合は、それぞれの疾患に該当する精査を進める。

aHUS の診断に際し、血中の C3、C4、H 因子、I 因子、B 因子などの測定が有用であったとの報告もあるが、異常値を呈さないことも多く、確定診断の根拠にはならない。保険収載された遺伝子検査として、*CFH*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*DGKE*、*CFHR5* の 8 遺伝子をかずさ DNA 研究所で検査することができるが、病的バリエーションを認めない症例が 40～60%程度存在するとされており、解釈には注意が必要である。

◇ 経過観察のための検査法

経過観察は、特に補体阻害薬 (エクリズマブ/ラブリズマブ) の使用の有無で大きく異なる。補体阻害薬使用中は、月に 1～2 回、全血算 (CBC)、LDH、Cr、尿検査、補体、血圧測定を実施し、再発の有無、感染リスクの評価、補体阻害薬の効果、腎機能を確認する。検査データ

だけではなく、倦怠感、食欲不振、顔色不良、貧血症状、皮下出血・点状出血、浮腫、尿量低下、黒褐色尿、頭痛・吐き気などの症状にも注意する。補体阻害薬中止直後は検査の頻度を増やし、再発の早期発見に務める。治療中止後1年程度経過し、安定期に入っても3～6ヶ月毎に経過観察を継続する。

◇ 治療法

aHUS の治療は寛解導入と維持治療に分けて考える。寛解導入は、血漿治療（血漿交換、血漿輸注）と補体阻害薬が治療の中心である。抗CFH抗体によるaHUSでは、血漿交換に加え、ステロイドやミコフェノール酸モフェチルなど免疫抑制療法の有用性が報告されている。支持療法として、体液、電解質、血圧などの全身管理は基本で、必要に応じ輸血や透析を考慮する。

aHUS は、寛解期においても持続的な補体の活性化から、血管内皮障害が持続している可能性がある慢性疾患で、継続した治療・管理が必要である。補体阻害薬継続の必要性など、予後については原因遺伝子に影響されることが報告されており、遺伝子診断に基づく患者ごとの管理が必要である。

◇ 合併症および障がいとその対応

1. 急性腎不全…

以下の場合透析療法を考慮する

- ① 内科的治療に反応しない乏尿が12時間異常持続
- ② 高カリウム血症や低ナトリウム血症などの電解質異常
- ③ 尿毒症症状が持続する
- ④ 代謝性アシドーシスを認める
- ⑤ 溢水、肺水腫、心不全、高血圧
- ⑥ 腎機能低下のため輸液スペースの確保が困難

2. 高血圧…

心不全や可逆性高血圧性脳症の原因となるため、速やかに是正する。一般に溢水状態にあることが多く、血管内容量の評価が必要である。降圧薬はカルシウム拮抗薬が第一選択である。

3. 中枢神経症状…

意識障害や痙攣など、脳症を合併することがある。適切な抗けいれん薬の投与を行い、全身管理を強化する。

4. 感染症…

補体阻害薬は、その作用機序から髄膜炎菌と淋菌感染症の発症リスクが著しく増加するとされ、ほかに肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の感染リスクも増加すると報告されている。補体阻害薬使用時には4価髄膜炎菌ワクチンをあらかじめ投与する必要があるが、完全に感染を防ぐことは出来ず、補体阻害薬投与患者の発熱時には髄膜炎菌に対する感受性を有し髄液移行性の良い薬剤を投与することを共通認識とするべきである。淋菌感染は性感染症の側面があり、パートナーを含めた検査と治療が重要である。特に小児に補体阻害薬を投与する際には、肺炎球菌とインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を確認し、未接種の場合にはワクチン接種を検討することとされている。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

aHUS は、治療開始後も補体の活性化が持続し、血管内皮障害が持続している可能性のある慢性疾患で、補体阻害薬による継続治療の必要性や妊孕性・妊娠による再発のリスクがあり、末期腎不全に至るリスクも比較的高く、成人期においても継続した治療・経過観察が必要である。

移行開始時期は一般的に、12～14 歳頃から準備を開始し、16～18 歳頃に成人診療科へ移行することが多い。腎機能障害や補体阻害薬の治療継続の必要性に応じて、早めの計画が必要になる。

移行に際しては、患者の病気の理解（aHUS の病態、再発リスク、誘因、治療内容、副作用の理解）、自己管理スキル（服薬管理、通院管理、症状悪化の察知）の獲得、社会面（学校・進学・就職との両立など）のフォローを念頭に、小児科、成人科（腎臓内科と血液内科）、看護部やソーシャルワーカーなどが連携して段階的に移行を行う。

◇ 成人期の診療の概要

腎臓内科を中心に以下の点について診療が行われる。

- ① 腎機能の定期評価（eGFR、尿蛋白、血圧）
- ② 補体関連検査（C3、CH50、抗因子 H 抗体など）
- ③ 治療継続の管理（エクリズマブ/ラブリズマブの投与）
- ④ 免疫抑制副作用のチェック（感染、髄膜炎予防など）
- ⑤ 再発リスク因子の管理（感染、妊娠、手術、脱水、薬剤）
- ⑥ 心血管リスク管理（高血圧、CKD 進行予防）

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

- ① 小児発症 aHUS の約 1/3～1/2 が成人期に腎機能障害を持ち越すとされ、腎機能障害の遷延・進行に注意が必要である。
- ② 感染・妊娠・外科手術・過度な脱水・特定薬剤（例：calcineurin inhibitor）で再発しやすい。なお、再発のリスクは補体遺伝子変異（CFH, CFI, MCP, C3 など）により異なる。
- ③ 補体阻害薬の長期使用に伴い、髄膜炎菌感染や他の稀な感染症のリスクが持続する。
- ④ CKD・高血圧が背景となり、心血管イベントリスクが増加する。
- ⑤ 腎移植を受けた場合、aHUS は再発する可能性がある。
- ⑥ 免疫抑制剤により誘発される補体系活性化が問題になることがある。

◇ 生殖の問題

妊娠・産褥期は補体系が活性化し、aHUS の発症・再発の強い誘因になる。妊娠希望時には、腎臓内科・産科医の連携のもと管理される必要がある。妊娠前に腎機能・蛋白尿の評価を行い、血圧の最適化をはかる。エクリズマブ/ラブリズマブは、妊娠中も使用された報告があ

り、胎児移行はするが重篤な有害事象は少ないと言われている。ただし日本では症例が限られるため、慎重に判断する必要がある。遺伝性 aHUS の場合、常染色体優性遺伝で子に遺伝する可能性があるため、遺伝カウンセリングが必須である。

◇ 社会的問題

① 学業・就労…

定期通院や点滴治療のスケジュール管理が必要になる。腎機能障害がある場合には、重労働、不規則勤務、休息が取りづらい職種などは負担が大きい可能性がある。

② 経済的負担・医療費…

C5 阻害薬は非常に高額（成人で年間約 6000 万円）である。aHUS は指定難病で、高額療養費制度の他に基準を満たせば難病医療費助成制度の対象になる。

③ 生活上の注意点…

感染予防（日常の衛生管理、ワクチン接種）、体調悪化（発熱・下痢・脱水）時の早期受診、結婚・妊娠などライフイベント時の医療との調整が必要である。

④ 心理社会的支援…

罹患歴の長さや不安から、心理ケアが必要な場合もある。ピアサポート（aHUS kids Japan など）、難病患者支援団体との連携が役立つ。

5. 社会支援

社会支援制度の詳細は自治体（都道府県・市区町村）や個々の患者の状況（所得、重症度など）で異なるため、最終的には主治医や自治体窓口への確認が必要である。

◇ 医療費助成

高額療養費制度のほか、aHUS は指定難病に指定されており医療費助成の対象となるが、重症度分類で中等症以上が対象である。

◇ 生活支援

aHUS が重篤化して慢性的な腎機能障害や透析、あるいは他の合併症が残っている場合、障害認定されて福祉サービスを受けられる可能性がある（自治体により支援内容は異なる）。また難病患者として所得が一定以下であれば、住居支援、生活保護、自治体の生活支援制度などを利用できることがある。

◇ 社会支援

医療機関にはソーシャルワーカーが勤務していることが多く、生活面、医療面での公的
制度利用について相談できる。体調によって障害者雇用制度や就労支援制度を利用したり、後遺障害などで就労が難しい場合には障害年金などの社会保障制度が利用できたりする。

【参考文献】

日本腎臓学会「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2023」.

KDIGO / aHUS-C3G Physician Reference Guide (KDIGO)

指定難病情報センター（非典型溶血性尿毒症症候群：指定難病 109） - 医療費助成・診断基準の案内。

[文責]

日本小児腎臓病学会