

移植腎の廃絶率が高いことから、aHUS が疑われる腎不全患者に腎移植を検討する場合は、移植前に遺伝子検査を行うことが推奨される。その他、肝、心、肺、小腸移植後の TMA の発症も報告されている<sup>39)</sup>。

自己免疫疾患・膠原病、造血幹細胞移植後、腎移植後などの二次性 TMA でも、補体関連遺伝子異常が認められるとする報告や、抗 H 因子抗体が陽性である例が報告されている。しかし、二次性 TMA の原因としてどこまで補体系の活性化異常が関与しているのか、二次性 TMA の中で遺伝子変異のある患者の割合やエクリズマブの有効性に関しては、今後の検討課題である。

#### 5-4. 小児症例での注意点

TMA と診断した場合、約 90%が STEC-HUS であることから生後 6 か月以降で重度の血便を主体とした TMA では STEC-HUS を第一に考え、便培養、便大腸菌 0157 抗原、ペロ毒素、大腸菌 0157LPS 抗体などの検査をおこなう。なお下痢・血便を伴わない TMA を合併しうる基礎疾患として、乳幼児では肺炎球菌感染症（血液培養、尿中肺炎球菌抗原検査、肺炎・膿胸・髄膜炎などの確認）を初めとする感染症、年長児では全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群などを主体とした基礎疾患を検索する。早急な TTP の鑑別と共に既存の基礎疾患や内服薬で TMA の原因となるものも除外し、エクリズマブの治療を開始すると共に、他の稀な疾患の検索を同時におこなう。

#### 5-5. aHUS の確定診断

aHUS の診断にあたっては、海外の論文では、血中 C3、C4、H 因子、I 因子、B 因子の測定、白血球上の CD46 (MCP) の発現量解析などを推奨する報告もあるが、測定しても必ずしも確定診断には至らず<sup>8)</sup>、日本では C3、C4 のみ一般検査で測定可能である。C3 低値、かつ C4 正常値は第二経路の活性化が示唆され aHUS が強く疑われるが、C3 低下例は約半数程度であり、C3 が正常でも aHUS を否定することはできない。羊赤血球を用いた溶血試験は CFH の遺伝子異常、抗 H 因子抗体陽性例において高頻度で陽性となるが、日常臨床で実施できる検査ではない<sup>40,41)</sup>。尿所見では血尿、蛋白尿を認める例も多い。

その他、様々な血液、尿などの指標の報告があるが、確定診断には既知の原因遺伝子検査 (CFH、CFB、CFI、C3、CD46、THBD、DGKE、(PLG))、抗 H 因子抗体の有無の解析が必要である。既知の遺伝子で変異の見つからない患者も約 4 割程度存在するため、遺伝子変異が無くても aHUS を否定は出来ない。

aHUS の診断にあたっては上記のように非常に多くの検査を要し、確定診断が難しいため、疑わしい患者がいる場合には診断に熟達した医療機関と連携を取ることが望ましい。aHUS が疑わしい症例に関して、厚生労働科学研究「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の全国調査研究班」の事務局 (東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科) (ahus-office@umin.ac.jp) で溶血試験、抗 H 因子抗体検査、遺伝子検査 (国立循環器病研究センター研究所ご協力のもと施行) を受け付けており、約 6 割程度の患者で原因が判明している。aHUS の原因となる遺伝子に変異が見つかった場合でも、明らかに病的な変異から、解釈の難しい変異、病的ではない変異などがあり、同定された変異の解釈に関しては専門家と相談することが望ましい。

#### 5-6. 検体保存

後日必要な検査が提出できるように、治療前に凝固用採血管で採血したクエン酸血漿 (ADAMTS13 活性測定と溶血試験に必要)、EDTA-2K 血漿、および血清を各々 4 本程度 (遠心分離後、摂氏-80 度に冷凍保

存)、さらに STEC-HUS が疑われる例は O157:H7 以外の血清型の STEC による HUS の可能性も考慮し、便を凍結保存しておくことが大切である。

## 6. 治療

### 6-1. 治療

aHUS の治療は 1980 年代から長らく血漿療法が中心であった。補体の終末経路の活性化が aHUS における血管内皮細胞障害の発症に重要とされるが、血漿療法の効果としては、異常な補体関連蛋白や、抗 H 因子抗体を除去し、正常補体関連蛋白を補充することにある。エクリズマブはヒト型遺伝子組換えモノクローナル抗体製剤で、補体 C5 に結合することにより、C5 から C5a と C5b への分解を抑制し、C5a と MAC の産生を抑制する。元々は発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として 2007 年に欧米で、2010 年に本邦で承認された。2009 年に難治性 aHUS に対してエクリズマブを使用し、改善した 2 例が報告され<sup>16,42)</sup>、2011 年には米国で、2013 年 9 月には本邦でもエクリズマブの適応症に aHUS が追加された。2013 年には aHUS 患者 37 名に対してエクリズマブを使用した phase2 の臨床試験の結果が報告され<sup>43)</sup>、2015 年には 2 年間の長期使用の結果が報告された。血小板数の回復、腎機能の回復を認め、投与期間中エクリズマブの有効性は持続したとされている<sup>44)</sup>。

実際の治療の流れとしては、TMA を呈し、STEC-HUS や血漿治療を行わない侵襲性肺炎球菌感染症などが否定的である場合には、診断を進めると同時に下記の経験的な治療を開始する。さらに輸液療法・輸血・血圧管理・急性腎障害 に対する支持療法を含めた全身管理が重要である。

血漿交換を行う場合は速やかに開始し、連日で施行し、徐々に減量していく治療が推奨されている。しかし、血漿交換を行うことが難しい身体の小さい小児患者や、血漿交換ができない医療環境では血漿輸注が施行されることもある。通常は血小板数、LDH 値、ヘモグロビン値の推移を見て、改善、または正常化したら漸減していく<sup>45)</sup>。aHUS 全体では、血漿輸注や血漿交換により、約 70%が血液学的寛解に至るが、長期的には TMA の再発、腎不全の進行、死亡率が高い<sup>46)</sup>。また長期血漿交換により、アレルギー反応や、バスキュラーアクセス不全、感染症などの合併症がある。

STEC-HUS、TTP、二次性 TMA 鑑別の検査を行いつつ、臨床的に aHUS と診断されたら、エクリズマブの治療開始を検討する<sup>10)</sup>。小児においては、成人と比較して二次性 TMA の割合が低く、血漿交換や血漿輸注のためのカテーテル挿入による合併症が多いこと、また CFH の変異が多い欧米では血漿輸注や血漿交換のみでは最終的に腎死や死亡例が多いことから、小児で臨床的に aHUS と診断された場合には早期からのエクリズマブ投与が推奨されている<sup>9)</sup>。

エクリズマブの使用量は、年齢、体重により使用方法が異なるので、添付文書を確認する。腎機能低下例でも減量の必要はない。エクリズマブによる治療後、血小板低下例の aHUS では 1~2 週間以内に血小板数の回復が認められる例が多いとされる<sup>43,44)</sup>。本邦における 10 例の小児 aHUS 患者に対してエクリズマブを使用した研究では、aHUS 遺伝子変異特定例、および既知遺伝子変異が見つからない aHUS 例も、エクリズマブ使用后、1 週間程度で血小板数の改善が認められていることから<sup>47)</sup>、エクリズマブが著効する例は、既知の原因遺伝子変異が認められなくても補体系異常による aHUS が示唆される。

抗 H 因子抗体陽性例に関しては、血漿治療単独よりも、血漿治療と免疫抑制薬・ステロイドとの併用により、抗体価を減少させ予後が改善することが報告されている<sup>14)</sup>。エクリズマブは、抗 H 因子抗体価を下げる効果はないと思われるが、臓器障害を伴った aHUS の場合には使用も考慮される<sup>9)</sup>。抗 H 因子抗

体陽性例に対して、血漿治療、エクリズマブ、免疫抑制薬、ステロイドの中で、どの様な治療法が良いかに関しては、今後の研究課題である。

なお、エクリズマブによる治療が対象となるのは、本邦の 2013 年の診断基準での補体制御異常による aHUS、本診療ガイドでの aHUS（補体関連 HUS）であり、二次性 TMA に対する使用は現時点では推奨されない。日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本造血細胞移植学会からも、二次性 TMA に対するエクリズマブの不適切使用について注意喚起がなされている。

#### 6-2. エクリズマブ投与に際しての注意点

エクリズマブ投与に際しては、髄膜炎菌の感染症リスクの増大が指摘されており、ワクチン接種が義務づけられている。日本においても 2014 年に血清型 A、C、Y 及び W-135 を混合した 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（メナクトラ®）の製造が承認され、2 歳以上で適応となっている。一般的に接種後、抗体価が上昇するまで 2 週間程度かかるので、緊急でエクリズマブを使用する場合で髄膜炎菌ワクチンを接種していない場合には適切な予防的抗生剤を投与する。わが国では髄膜炎菌の発症は非常に稀であるが B 群、および Y 群の発症が多く、すべての髄膜炎菌をカバーするわけではないことには注意が必要である。その他、肺炎球菌、インフルエンザ菌のリスク増大も報告されており、2012 年に定期接種化されたが、特に小児へのエクリズマブ投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況も確認する<sup>48)</sup>。

感冒やインフルエンザウイルス罹患時でもエクリズマブは継続投与を行っても良い。

なお、日本人には C5 遺伝子 c. 2654G→A の変異を約 3 % で認め、発作性夜間血色素尿症においてこの変異を持つ患者はエクリズマブ不応性であると報告されており、エクリズマブが効かない aHUS も考えられるので注意が必要である<sup>49)</sup>。

#### 6-3. 貧血および血小板減少への対処

貧血に対する赤血球輸血は、濃厚赤血球の必要最小限の投与を行う。また病態を悪化させる可能性があるため、TTP と同様に基本的には血小板輸血は禁忌であるが、出血傾向が問題となる場合や侵襲的処置が必要な場合など、最小限にとどめる。

#### 6-4. 腎移植

aHUS で腎不全となった患者に対して、腎移植が試みられてきたが、aHUS の原因となる遺伝子変異によって腎移植後の再発率が異なることが知られている。本邦で多い C3 や欧米で多い CFH の遺伝子異常では移植後の再発率が高いことが知られている。一方 MCP 遺伝子異常や低力価抗 H 因子抗体では移植予後は良好との報告がある。近年、再発率が高い遺伝子異常でも、周術期の血漿交換やエクリズマブを投与することで移植後再発を防げたとの報告がある<sup>9)</sup>。

#### 6-5. エクリズマブの中止

エクリズマブで寛解に至った場合、エクリズマブをいつまで投与するかに関しては、十分なコンセンサスが無い。一方、治療効果を認めない症例では、漫然とした投与は避けるべきである。

エクリズマブで寛解に至った 10 人の aHUS 患者に対してエクリズマブ投与を中止し、自宅の試験紙法による検尿で異常が出た場合には受診してもらうように指示したうえで、平均で 9 か月間観察した結果

が2014年に報告された。10人中3人に再発を認めたが、直ちにエクリズマブを再開することで寛解に至った。残りの7人は再発を認めなかった<sup>50)</sup>。またこれまでの過去の論文からエクリズマブを中止した20人のaHUSをまとめた報告では、CFHの変異例では再発率が高く、抗H因子抗体陽性例では4例中1例に再発を認めたが、CD46、CFIの変異例、原因遺伝子の特定されなかったaHUSでは観察期間内に再発を認めなかった<sup>9)</sup>。上記の報告と重なる症例が多いが、同様に過去の論文からエクリズマブを中止した24例を調べた報告では、再発率は25%であり、CFHの変異例と抗H因子抗体陽性例の再発が多いと報告されている<sup>51)</sup>。

ワクチンを接種しても髄膜炎菌などの感染症は完全には防げないこと、2週間に1度の点滴のための通院は生活の質(Quality of Life、QOL)を下げることで、長期間の静脈投与はバスキュラーアクセスに傷害を与えること、エクリズマブの薬剤費が著しく高額で費用対効果を考慮しなければならないことから、遺伝子変異と予後に関する症例の蓄積、再発を早期に発見するマーカーの評価などが今後の検討課題である<sup>9,51)</sup>。

## 7. 重症度分類

2015年からaHUSが新規に指定難病となり、重症度分類が策定された。以下に示す重症度分類はaHUSと診断された上で適応されるものである。この重症度分類は、臓器障害、aHUSに対する治療の有無などの観点から作成されたものであり、予後との相関などは今後の研究課題である。

### 【aHUS 重症度分類】

(判定項目)

1. 溶血性貧血 (Hb 10.0 g/dL 未満)
2. 血小板減少 (Plt 15 万/ $\mu$ L 未満)
3. 急性腎障害 (成人は AKI 病期 2 以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の 2 倍値以上) (表 2)
4. 精神神経症状
5. 心臓障害 (虚血性心疾患、心不全等)
6. 呼吸障害
7. 虚血性腸炎
8. 高血圧緊急症 (多くは収縮期血圧 180mmHg 以上、拡張期血圧は 120mmHg 以上を示し、そのほかに高血圧に起因する標的臓器症状を有する)
9. 血漿治療抵抗性
10. 再発例
11. 血漿治療または抗補体抗体治療依存性

(重症度)

軽症 下記以外

中等症 1 と 2 を満たす

重症 1 あるいは 2 を満たし、3~11 のいずれかを満たす

## 8. 予後

海外からの報告では、表3の様に原因遺伝子別に血漿交換への反応性、腎移植後の予後が報告されているが、日本では蓄積された症例報告がなく、日本人の予後は不明である。またエクリズマブ治療により予後の改善が報告されているが<sup>43)</sup>、遺伝子別の治療成績は不明である。

## 9. 原因別各論

### 9-1. H因子 (CFH) の異常

家族性HUSの原因遺伝子として最初に報告された因子である。H因子は第二経路の制御因子として働き、欧米ではaHUSの原因遺伝子としてもっとも頻度が多い(20~30%)が、日本では10%弱程度である。H因子はC3bと結合しI因子によるC3bの不活化を促し、さらにはC3転換酵素の分解促進などの役割を担う。CFHの多数の遺伝子変異が報告されているが、多くの変異はC3bや血管内皮に結合する領域であるC末端の変異である。CFHの遺伝子変異の形態としては、C末端の点変異が最も多いが、その他にも近傍の*CFHR1*との融合遺伝子が形成されC末端の機能低下を起こす異常も稀に認められる。

CFH変異では乳児から成人までの発症が知られており、腎予後・生命予後ともに悪い<sup>14)</sup>。

### 9-2. CD46 (MCP) の異常

CD46はmembrane cofactor protein(MCP)とも呼ばれ、細胞膜上に発現する膜貫通型蛋白で、I因子の補助因子としてC3bの分解を促進する。2003年に家族性HUSの原因遺伝子として報告され<sup>52,53)</sup>、aHUSの約10%の原因とされる。aHUSにおける*CD46*の変異は細胞表面のCD46の発現量を低下させるタイプと、発現量には影響を与えずC3bへの結合能が低下するタイプが存在する。*CD46*の変異によるaHUSの多くは小児期に発症するが、腎生存率と予後は比較的良好なことが知られている。

### 9-3. I因子 (CFI) の異常

2004年に家族性HUSでCFHに変異の無い家系から、CFIの変異が報告された<sup>54,55)</sup>。I因子はセリンプロテアーゼであり、CD46やH因子はI因子の補助因子として働き、C3bとC4bを不活化する。本邦においてはCFI異常の報告はまだない。

### 9-4. C3の異常

aHUS患者においてC3のheterozygousの変異が2008年に報告された<sup>56)</sup>。欧米におけるC3変異の占める割合は10%弱であるが、本邦ではC3変異の割合が高い傾向にある<sup>41)</sup>。C3の変異により、C3bのH因子やCD46への結合能が低下しC3bの分解が減少することで補体の過剰な活性化が誘発される<sup>32)</sup>。多彩な変異が報告されているが、日本人ではIle1157Thr(1157番目のイソロイシンがスレオニンに置換する)変異が多く、さらに本変異は三重県を中心とする関西地域に集積して見られる傾向もあり、欧米と比較して予後も良い可能性も示唆されている<sup>41,57)</sup>。

### 9-5. B因子 (CFB) の異常

B因子はC3転換酵素の形成を促進する。CFBの変異によるaHUSは2007年に報告された<sup>58)</sup>。この変異

は機能獲得型の変異で、C3bBb の安定化をもたらすことで、H 因子や I 因子による不活化反応を阻害する。欧米では aHUS の 1~2%程度と原因としては稀であり、日本でも同様に非常に稀な変異である。

#### 9-6. 抗 H 因子抗体による aHUS

aHUS 患者で H 因子に対する自己抗体の存在が 2005 年に報告され、約 10%に見られる<sup>59)</sup>。この抗体は H 因子の C 末端を認識し、H 因子の細胞膜表面への結合を阻害することで、H 因子の細胞保護作用を阻害する。抗 H 因子抗体の出現は CFH 関連 (Complement Factor H Related、*CFHR* 1~5 の遺伝子異常、特に *CFHR3-CFHR1* の欠損が抗体陽性患者で認められることが判明しており<sup>8,60)</sup>、これらの遺伝子異常により H 因子に対する抗体が出現し、H 因子の機能を阻害すると考えられている。特に *CFHR* 遺伝子欠損により、抗 H 因子抗体が出現した aHUS は、DEAP-HUS (DEficiency of CFHR plasma proteins and Autoantibody Positive form of Hemolytic Uremic Syndrome) と呼ばれる。しかし、この領域の欠損は健常人でも認められる変異であり、どのような機序で抗体が出現するかは十分に解明されていない<sup>17)</sup>。5~13 歳くらいの発症が多いとされる。抗 H 因子抗体陽性 aHUS 患者では初発や再発時に抗体価が上昇しており、*CFHR1* 遺伝子欠損患者において何らかの契機により抗体産生が誘発されて aHUS を発症するものと考えられる<sup>17)</sup>。抗 H 因子抗体価の測定は、測定系によりに差があることが報告されており、カットオフ値も明確ではなく、これらの標準化は今後の課題である<sup>61)</sup>。

#### 9-7. Thrombomodulin (THBD) の異常

152 人の狭義 aHUS 患者のうち、7 人の患者で *THBD* の遺伝子異常が 2009 年に報告され、aHUS 患者の 5%程度に見られる<sup>62)</sup>。380 人の健常人の遺伝子と比較して、健常人にはないアミノ酸置換を伴う 6 種類の *THBD* の変異を報告し、これらの変異体が *in vitro* で C3b 分解活性の低下を示すことから、補体系への関与が示唆されている<sup>62)</sup>。George らの分類では凝固関連 TMA に分類されている<sup>11)</sup>。

#### 9-8. Diacylglycerol kinase $\epsilon$ (DGKE) の異常

2013 年に Lemaire らにより常染色体劣性遺伝を示す狭義 aHUS 患者で、9 家系から *DGKE* の変異が報告された<sup>18)</sup>。*DGKE* は血管内皮細胞、血小板、腎臓の足細胞に発現しており、diacylglycerols (DAG) シグナルを抑制する機能を持つ。DAG は protein kinase C を介して血小板を活性化し血栓形成傾向を促進する。*DGKE* の変異により DAG シグナルが活性化され、血栓傾向になると想定されている。これらの患者の特徴としては 1 歳以下の発症で補体系の異常を伴わないことが報告されているが、C3 が軽度低下する家系の報告もある<sup>63)</sup>。本邦においても 2015 年に *DGKE* の複合ヘテロ変異が報告された<sup>64)</sup>。George らの分類では凝固関連 TMA に分類されている<sup>11)</sup>。

#### 9-9. Plasminogen (PLG) の異常

狭義 aHUS 患者 36 人の補体系、凝固系遺伝子の網羅的な解析により、2014 年に *PLG* 遺伝子が原因遺伝子として報告された<sup>19)</sup>。*Plasminogen* 欠損に関連した変異であり、欠損により血栓形成が促進されると推定されている。しかしながら、aHUS 患者の網羅的遺伝子解析により検出された変異であり、報告された *PLG* 変異の病的意義の詳細については、今後の報告が待たれる。George らの分類では凝固関連 TMA に分類されている<sup>11)</sup>。

## 10. 謝辞

本診療指針の一部は、平成 26 年度において、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の全国調査研究」を受け、実施した研究の成果である。

表 1 TMA を来す可能性のある主な薬剤（文献<sup>12, 34)</sup>より改変）

抗血小板剤	チクロピジン、クロピドグレル
抗菌薬	キニーネ
抗ウイルス薬	バラシクロビル
インターフェロン	
抗腫瘍薬	マイトマイシン C、ゲムシタビン、シスプラチン、vascular endothelial growth factor (VEGF) 阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬
免疫抑制薬	シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス
経口避妊薬	

表 2 急性腎障害の病期分類<sup>65)</sup>

	血清クレアチニン	尿量
病期 1	基準値の 1.5-1.9 倍	6 から 12 時間で<0.5ml/kg/時
病期 2	基準値の 2.0-2.9 倍	12 時間以上で<0.5ml/kg/時
病期 3	基準値の 3 倍 または血清クレアチニン≥ 4.0mg/dl の増加 または腎代替療法の開始 または、18 歳未満の患者で はeGFR<35ml/min/1.73m <sup>2</sup> の 低下	24 時間以上で<0.3ml/kg/時 または 12 時間以上の無尿

基準値の実測値がない場合は予測される基準値で判定

表 3 aHUS の遺伝子別の頻度と予後<sup>16, 41)</sup>

異常因子	変異の影響	頻度 欧米（本邦）	血漿交換の 短期的効果	血漿交換の 長期的効果	腎移植後の 腎予後
CFH	血管内皮に結合できないことによる 補体制御機能低下	20~30% (7%)	寛解率 60%	死亡または腎不全 70~80%	再発率 80~90%
Anti-CFH Ab	抗 H 因子抗体の出	6%	寛解率 70%	腎不全 30~	再発率 20%

	現	(13%)		40%	
CD46、MCP	血管内皮表面の発現低下、補体制御機能低下	10~15% (5%)	一般的に軽症	死亡または腎不全 20%以下	再発率 15~20%
CFI	Co-factor 機能低下	4~10% (0%)	寛解率 30~40%	死亡または腎不全 60~70%	再発率 70~80%
CFB	C3 convertase 安定化	1~2% (2%)	寛解率 30%	死亡または腎不全 70%	再発の報告あり
C3	C3b 不活化低下	5~10% (42%)	寛解率 40~50%	死亡または腎不全 60%	再発率 40~50%
THBD	C3b 不活化低下	5% (7%)	寛解率 60%	死亡または腎不全 60%	再発の報告あり
DGKE	DAG シグナルによる血栓形成	不明、2013年に 13 例の報告 (1 例)	不明	20 歳までの腎不全が多い。	再発のリスクは低い
PLG	血栓形成	5%? (報告なし)	不明	不明	不明

凡例：CFH: complement factor H; MCP: membrane cofactor protein; CFI: complement factor I; CFB: complement factor B; THBD: thrombomodulin; DGKE: diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; PLG: plasminogen

#### 参考文献

1. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975; 292:1090-1093.
2. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 46:110-119.
3. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53:836-844.
4. 日高義彦, 黒澤優子, 北原正志, 小池健一, 廣田雅子, 松田和之, 天野芳郎, 石倉健司, 幡谷浩史. Factor H の遺伝子変異と蛋白機能異常が認められた溶血性尿毒症症候群の 1 例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2008; 21:Suppl. Page135.
5. Mukai S, Hidaka Y, Hirota-Kawadobora M, Matsuda K, Fujihara N, Takezawa Y, Kubota S, Koike K, Honda T, Yamauchi K. Factor H gene variants in Japanese: its relation to atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2011; 49:48-55.
6. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W,



- Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18:4-9.
7. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int* 2014; 56:1-5.
  8. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60.
  9. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015.
  10. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 164:759-766.
  11. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654-666.
  12. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodriguez de Cordoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33:27-45.
  13. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36:399-420.
  14. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtsey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:554-562.
  15. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM* 2015.
  16. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687.
  17. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, Rosales A, Giner T, Cortina G, Haindl CJ, Petzelberger B, Pawlik M, Jeller V, Vester U, Gadner B, van Husen M, Moritz ML, Wurzner R, Jungraithmayr T. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:407-415.
  18. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nurnberg G, Altmuller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nurnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause

- atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45:531-536.
19. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, Smith RJ. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:55-64.
  20. 加藤秀樹, 吉田瑤子, 南学正臣. 補体・凝固関連 aHUS の病態. *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1058-1066.
  21. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, Karpman D, Landau D, Langman C, Licht C, Pecoraro C, Riedl M, Siomou E, van de Kar N, Walle JV, Loirat C, Taylor CM. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1967-1978.
  22. Tadakamalla AK, Talluri SK, Besur S. Pseudo-thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare presentation of pernicious anemia. *N Am J Med Sci* 2011; 3:472-474.
  23. 藤村吉博, 石西綾美. TTP の病態. *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1043-1051.
  24. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen YM, Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163:514-519.
  25. 服部元史. HUS・aHUS の病態と臨床像. *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1052-1057.
  26. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:195-205.
  27. Veessenmeyer AF, Edmonson MB. Trends in US hospital stays for Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:731-735.
  28. Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR, Butler JC, Cooperstone BG. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive Streptococcus pneumoniae infection. *Pediatrics* 1998; 101:699-703.
  29. von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs test in pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome. A review of the literature. *Nephron* 1999; 82:183-184.
  30. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS--more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011; 26:3-5.
  31. Shimizu M, Yokoyama T, Sakashita N, Sato A, Ueno K, Akita C, Ohta K, Kitano E, Hatanaka M, Kitamura H, Saikawa Y, Yachie A. Thomsen-Friedenreich antigen exposure as a cause of Streptococcus pyogenes-associated hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* 2012; 78:328-331.
  32. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013; 54:238-246.
  33. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Fremeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:859-867.

34. 松井勝臣, 安田隆. 薬剤性および移植関連 aHUS. 日本腎臓学会誌 2014; 56:1067-1074.
35. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lammle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica* 2007; 92:936-943.
36. McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bevan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry. *Br J Haematol* 2009; 144:430-433.
37. 松本雅則. 移植後 TMA の病態と治療. *臨床血液* 2013; 54:1958-1965.
38. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, Davies SM, Pluthero FG, Lu L, Laskin BL. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013; 122:2003-2007.
39. Verbiest A, Pirenne J, Dierickx D. De novo thrombotic microangiopathy after non-renal solid organ transplantation. *Blood Rev* 2014; 28:269-279.
40. Roumenina LT, Roquigny R, Blanc C, Poulain N, Ngo S, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Functional evaluation of factor H genetic and acquired abnormalities: application for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Methods Mol Biol* 2014; 1100:237-247.
41. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y. A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. *PLoS One* 2015; 10:e0124655.
42. Nurnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, Kribben A, Zimmerhackl LB, Janecke AR, Nagel M, Kirschfink M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:542-544.
43. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169-2181.
44. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87:1061-1073.
45. 坂井宣彦, 和田隆志. 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy) における血漿交換の意義. 日本腎臓学会誌 2014; 56:1082-1089.
46. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH,

- Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859.
47. Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2015.
48. 澤井俊宏, 奥田雄介, 坂井智行. エクリズマブによる aHUS 治療. *日本腎臓学会誌* 2014; 56:1090-1096.
49. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014; 370:632-639.
50. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:633-637.
51. Nester CM. Managing atypical hemolytic uremic syndrome: chapter 2. *Kidney Int* 2015; 87:882-884.
52. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, Gamba S, Remuzzi G. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362:1542-1547.
53. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, Muslumanoglu MH, Kavukcu S, Filler G, Pirson Y, Wen LS, Atkinson JP, Goodship TH. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:12966-12971.
54. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, Richards A, Ward R, Goodship JA, Goodship TH. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2150-2155.
55. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, Loirat C, Rondeau E, Fridman WH. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004; 41:e84.
56. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, Moghal N, Kaplan BS, Weiss RA, Lhotta K, Kapur G, Mattoo T, Nivet H, Wong W, Gie S, Hurault de Ligny B, Fischbach M, Gupta R, Hauhart R, Meunier V, Loirat C, Dragon-Durey MA, Fridman WH, Janssen BJ, Goodship TH, Atkinson JP. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112:4948-4952.
57. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol* 2014; 100:437-442.
58. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, Morgan BP, Rodriguez de Cordoba S. Gain-of-function

- mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:240-245.
59. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16:555-563.
  60. Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor H related proteins (CFHRs). Mol Immunol 2013; 56:170-180.
  61. Watson R, Lindner S, Bordereau P, Hunze EM, Tak F, Ngo S, Zipfel PF, Skerka C, Dragon-Durey MA, Marchbank KJ. Standardisation of the factor H autoantibody assay. Immunobiology 2014; 219:9-16.
  62. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, Del-Favero J, Plaisance S, Claes B, Lambrechts D, Zoja C, Remuzzi G, Conway EM. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361:345-357.
  63. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Fremeaux-Bacchi V, D'Agati VD, Lifton RP, Gharavi AG, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. Phenotypic Expansion of DGKE-Associated Diseases. J Am Soc Nephrol 2014; 25:1408-1414.
  64. Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y. Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations. Thromb Haemost 2015; 114.
  65. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:1-138.

## 利 益 相 反

岡田浩一

講演料：大塚製薬株式会社

奨学寄附金：中外製薬株式会社、鳥居薬品株式会社、武田薬品工業株式会社

ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー製薬株式会社、MSD株式会社

南学正臣

講演料：協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社、MSD株式会社、アステラス製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、

グラクソ・スミスクライン株式会社

大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社

日本たばこ産業株式会社、バイエル薬品株式会社、株式会社メディカルレビュー社

原稿料：協和発酵キリン株式会社

奨学寄附金：アレクシオンファーマ合同会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社、

アステラス製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、

医療法人清湘会、医療法人釋会

要 伸也

奨学寄附金：中外製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社

丸山彰一

受託研究費：三和化学研究所

奨学寄附金：アステラス製薬株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、大塚製薬株式会社、  
協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、  
武田医薬品工業株式会社、鳥居薬品株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社  
中外製薬株式会社、MSD株式会社

安田 隆

奨学寄附金：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

服部元史

奨学寄附金：アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社

伊藤秀一

講演料：アレクシオンファーマ株式会社

奨学寄附金：アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社

宮川義隆

講演料：アレクシオンファーマ株式会社

奨学寄附金：アレクシオンファーマ株式会社

