

aHUS（非典型溶血性尿毒症症候群）サブグループ研究報告

グループリーダー：	南学正臣	東京大学	教授
研究分担者：	香美祥二	徳島大学	教授
研究協力者：	丸山彰一	名古屋大学	教授
	伊藤秀一	横浜市立大学	教授
	芦田 明	大阪医科大学	講師

## aHUS グループ統括

研究分担者：南学正臣

### 研究要旨

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症する疾患である。平成 29 年度より aHUS は本研究班のサブグループに加わり、日本国内の aHUS 症例の疫学的・蛋白質学的・遺伝学的解析を通して、本研究班独自の aHUS 診療ガイドラインを作成することを目的として研究活動を開始した。

東京大学医学部附属病院は平成 26 年 9 月に奈良県立医科大学輸血部から aHUS 患者コホートならびに診断システムを引き継ぎ、2017 年 12 月末までに 180 例の臨床的 aHUS 患者を同定した (うち 77 例は、奈良医大診断例)。急性期に検体が得られた aHUS 47 例の溶血試験の結果、溶血度の中央値は 39.8% であり正常人や 2 次性 TMA のそれに比べ有意に高い値を示したが、遺伝的・後天的異常を持たない aHUS 症例と 2 次性 TMA との溶血度による鑑別は困難であった。50%以上の溶血度を認めた 16 例中、14 例が H 因子関連異常を有しており、残りの 2 例は C3 の K1105Q 変異を有していた。今回、145 例にもものぼる多数例の遺伝子解析を実施し、これまでの結果と同様に本邦では C3 変異の頻度が欧米諸国や米国に比べて高く、中でも C3 1157T 変異の頻度が高い (C3 変異例の約 6 割) という傾向を得た。これより、本邦と諸外国では遺伝的背景に差を認めることが強く示唆された。さらに I1157 変異同定例は、その他の C3 変異例に比べ腎予後が良好であるという重要な知見が得られた。

多数例の解析により、本邦における aHUS 患者の独自の疾患背景が明らかにされつつある。今後も引き続き病態解明・疫学調査に努め、本邦の疾患背景を考慮した独自の診療ガイドライン策定に向け研究を継続する。

#### A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は血栓性微小血管症 (TMA) に含まれる疾患であり、補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症する。約 60%の症例で補体や補体制御因子 (H 因子、I 因子、C3、MCP) の遺伝子異常、H 因子に対する自己抗体の存在が報告されているが、近年では凝固系因子の異常も原因となりうるようになってきた。

当研究班は aHUS 診断のための体系的な検査体制を構築しており、本邦最大の

aHUS 患者コホートを有する唯一の組織である。集積患者数は日本国内における推定 aHUS 患者の約 8 割を占めることから、当研究班の解析データは、本邦における aHUS の疾患背景を反映すると言っても過言ではない。したがって、本研究班における aHUS サブグループの目的は、当研究班の解析システムを用いて aHUS の疫学的、蛋白質学的、遺伝学的なデータの集積を継続し、得られた知見をもとに本邦独自の aHUS 診療ガイドラインを作成することである。

## B. 研究方法

### 疫学調査

東大病院、腎臓・内分泌内科において臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記載する質問票と家系図を作成、これらの書式を各解析依頼施設の主治医に送付し、データの集積を行った。

### 蛋白質学的解析

#### 1. 羊赤血球溶血試験

奈良県立医科大学輸血部で樹立した手法を用い (Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)、羊赤血球と患者の血漿を混合、37°Cで30分間反応させた後に羊赤血球の溶血度を算出した。なお、本試験ではH因子に対する機能阻害モノクローナル抗体 (clone: 072) を陽性コントロールとして用い、この072抗体を正常人血漿に添加した際に見られる羊赤血球の溶血度を100%と定義し、患者の溶血度を定量的に算出した。

#### 2. 抗H因子抗体解析

Abnova社のCFH Ab ELISA kit (cat no. KA1477) を用いて測定した。抗体陽性の判定はkitのプロトコルを参考に、正常人検体における平均値+3SDより高い値を陽性と判断とした。強陽性、弱陽性を示したものについては、ウェスタンブロット法を併用して抗体の有無を判断した。

### 遺伝子解析

共同研究先である国立循環器病研究センター研究所 (研究責任者: 宮田敏行) において、aHUS発症に関連する6因子 (CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD) のエクソン領域をサンガーシークエンス法で

解析した。なお、2歳以下でaHUSを発症した例については、凝固因子であるDGKEも解析対象に含めた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、東京大学及び名古屋大学における臨床研究、疫学研究倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ており、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおけるUMIN-CTRにも登録済みである。

各医療機関でaHUS疑い患者が発生した場合、患者、家族の同意が得られた症例については東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取、検査に関する説明を行ったうえで、同意が得られた症例について採血を行った。しかしながら実際は、重症であることや遠方であること等の理由により東大病院への受診が困難であった症例が多かったため、各医療機関において、東大病院で解析を施行することについての倫理委員会承認・患者の同意を得たうえで採血検体を送付してもらい、解析を実施した。

## C. 研究結果

### aHUS コホート患者背景

2017年12月末までに集積した臨床的aHUS例は180例であった (うち、77例は1998年から2014年8月末の間に奈良県立医科大学輸血部で診断された症例)。180例のうち、100例 (57%) が小児期発症 (<18歳) であった (なお、180例中4例は正確な発症年齢が不明であった)。コホート全体における男性の割合は約60%であったが、成人例に特化すると男女比率は同じであった。

妊娠はaHUS発症の1つのトリガーであ

ることが報告されているが、当研究班のコホートで妊娠を契機に TMA を発症した症例は 6 例存在していた。そのうち 3 例で aHUS の原因と考えられる遺伝子変異が同定された。なお、3 例の症例はいずれも出産後に aHUS を発症しており、妊娠関連 aHUS は産褥期に多いとする諸外国からの報告と一致していた。

### 蛋白質学的解析結果

集積した 180 例のうち、急性期の採血検体が得られた症例は 47 例であった。47 例の溶血試験の結果を解析すると、溶血度の中央値は 39.8% (7.2-98.5%, 25-75 パーセントイル値) であり、正常人 (5.2% (3.8-5.9%), n=20) や 2 次性 TMA 症例 (11.9% (1.6-19.2%), n=19) に比べ、有意に高い値を示した。ROC 曲線による解析の結果、aHUS と 2 次性 TMA を区別する溶血度のカットオフ値は 42.7% であったが、aHUS 症例に関して、この 42.7% を上回る溶血度を示した症例は 1 例を除いて全例で何らかの遺伝子変異や抗 H 因子抗体を有していた。よって、遺伝的・後天的異常を有する症例では、溶血試験の溶血度で aHUS と 2 次性 TMA を鑑別しうる可能性があるが、異常を有さない症例については溶血度での鑑別は困難であることが示唆された。

異常因子別に見ると、CFH 遺伝子変異、抗 H 因子抗体陽性例で高い溶血度 (>50%) を示した。CFH 変異について、7 例中 6 例で溶血亢進を認めたが、溶血を認めた変異はいずれも C 末領域に存在したのに対し、溶血を示さなかった 1 例の変異は N 末領域に存在していた。また、C3 変異の多くは溶血試験で溶血亢進を認めなかったが、p. K1105Q という変異のみ CFH 関連

異常と同等の溶血亢進を示した。

抗 H 因子抗体は 16 例に同定され、急性期に検体が得られた症例における抗体価の中央値は 2882 AU/mL (正常人: 約 8~15 AU/mL) であった。抗体陽性例の 20% は成人期に aHUS を発症していたが、小児例に比べ溶血や血小板減少の程度が軽度であるという特徴を示した。

### 遺伝学的解析結果

145 例の患者について解析を実施した結果、遺伝子異常の内訳は次に示す通りであった: C3 (29%)、CFH (9%)、MCP (5%)、DGKE (1%)、THBD (0.7%)、combined mutation (5%)、遺伝子変異未同定 (40%)。以前より、本邦では欧米諸国や米国に比べ CFH 変異の割合が低く、C3 変異の割合が高い (諸外国における CFH 変異の割合: 20-30%、C3 変異の割合: ~10%) ことが報告されていたが (Fan X, et al. *Mol Immunol* 54, 238-246, 2013, Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)、いずれも少数例での報告であった。今回、100 例を上回る症例の遺伝的背景を明らかにしたことで、信憑性が高いデータを得ることができたと言える。また本邦好発変異として知られる C3 p. I1157T は、C3 変異を有していた 43 例中 27 例の患者に認められた。従来、本変異は三重を中心とする関西地域にのみ確認されていたが、27 例中 4 例の患者は関西地方以外の出身であった。

### genotype-phenotype の関連性

小児例と成人例に分けて解析をすると、CFH 変異を有していた 14 例中 12 例は成人期に aHUS を発症していることが特徴的であった。60 代や 70 代で発症する例も散

見され、遺伝的素因がある場合においても必ずしも小児期に aHUS を発症するわけではない状況が伺える。

2016 年 9 月末の時点で集積した 104 例について解析を行った症例について腎予後を解析したところ、CFH 変異あるいは変異未同定例は C3 や MCP 変異、抗 H 因子抗体陽性例と比べて腎死の割合が有意に高いことが明らかとなった。また興味深いことに、C3 の I1157T 変異を有する症例では、I1157T 以外の変異を有する症例に比べて有意に高い再発率を示したものの、多くは支持療法や血漿療法のみで寛解に至っており、予後が良好であった。なお、本結果を含めた本邦 aHUS 患者の疫学的・遺伝学的解析の結果については論文化し、本邦で初めて 100 例を超える aHUS 患者の実態を報告し得た。

#### D. 考察

200 例近い aHUS 症例のコホートを樹立したことにより、本邦における aHUS 患者の実情をより正確に把握できることが可能となった。本国の特徴的な所見としては C3 変異の割合が多いこと、その中でも最も頻度の高い I1157T 変異は比較的腎予後が良いことが挙げられた。これらのデータは、新たな診療ガイド作成に向けて非常に重要な知見となると考えられる。検査の面に関しては、溶血試験の有用性が明らかになりつつあることから、より正確な診断につながることを期待される。

aHUS 解析システムが東京大学医学部附属病院へ移行した 2014 年以降、当 aHUS コホートに占める成人例の割合が飛躍的に増加した。成人例 aHUS は小児に比べて疾患背景が複雑であり、2 次性 TMA との鑑別が困難である場合が多い。今後、当研究班

のコホートにおける成人例 aHUS の臨床的特徴や解析結果を詳細に分析することで、aHUS と 2 次性 TMA との鑑別に有用な情報を得られることが期待される。

#### E. 結論

本研究班での aHUS 解析活動を通して、本邦における aHUS 患者の独自の疾患背景が明らかにされつつある。今後も引き続き、各々の原因因子ごとの解析を推し進め、どういった症例にどのような治療が必要か、という点を明らかにしていく必要がある。これらの成果を通して、本邦独自の診療ガイドライン策定を目指す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

1. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Uchida Y, Miyata T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic background of atypical HUS in Japanese patients. Clin Exp Nephrol 2018. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3 (in press)
2. Ashida A, Matsumura H, Sawai T, Fujimaru R, Fujii Y, Shirasu A, Nakakura H, Iijima K. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy, Clin Exp Nephrol. 2018, doi:

- 10.1007/s10157-018-1531-0. (in press)
3. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Clin Exp Nephrol 2017. doi: 10.1007/s10157-017-1524-4. (in press)
  4. Yamaguchi M, Hori M, Hiroshi N, Maruyama S. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutation complicated by reversible cerebrovascular constriction syndrome successfully treated with eculizumab. Thromb Res 151, 79-81, 2017
- (和文)
1. 吉田瑤子、加藤秀樹、非典型溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 83 巻 4 号 p. 593-598, 2017.
  2. 菅原有佳、加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 腎臓内科・泌尿器科 6 巻 4 号, p. 278-285, 2017
  3. 加藤秀樹、菅原有佳、南学正臣. 次世代シーケンサーを用いた非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝子診断. 日本血栓止血学会誌 28 巻 1 号, p. 33-40, 2017.
  4. 菅原有佳、加藤秀樹. 補体制御異常の検査. 腎と透析 82 巻増刊, p. 320-325, 2017.
  5. 長谷川頌、加藤秀樹. 血栓性微小血管症(解説/特集). 薬事 59 巻 10 号, p. 2149-2155, 2017.
  6. 芦田明. 腸管出血性大腸菌感染症 小児臨床検査ガイド第 2 版 文光堂 346-351, 2017.
  7. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. 小児科診療 80, suppl 338-342, 2017.
  8. 芦田明、玉井浩: 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015 の概要. 日本小児腎不全学会雑誌 37, 20-23, 2017.
- (書籍)
1. 芦田明. 腸管出血性大腸菌感染症. 小児臨床検査ガイド第 2 版. 水口雅、岡明、尾内一信 編. 文光堂, 346-351, 2017.
  2. 芦田明. 溶血性尿毒症症候群. 小児腎臓学 改訂第 2 版. 日本小児腎臓病学会編. 診断と治療社, 304-9, 2017
2. 学会発表
1. 芦田明. 集中治療領域における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 第 45 回日本集中治療医学会. 2018 年 2 月、幕張メッセ ホテルニューオータニ 幕張、千葉
  2. Akira Ashida, Hideki Matsumura, Toshihiro Sawai, Rika Fujimaru, Yuko Fujii, Akihiko Shirasu, Hyogo Nakakura, Kazumoto Iijima. Clinical presentation and outcome in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy: a nationwide survey during 2012-2015. 51th Annual Meeting of American Society of Nephrology. 2017. 11, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans

3. 加藤秀樹、南学正臣. aHUS と C3 腎症の検査と診断. 第 47 回日本腎臓学会東部学術大会、シンポジウム、2017 年 10 月、パシフィコ横浜、横浜
  4. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. 第 47 回日本腎臓学会西部学術大会、教育講演、2017 年 10 月、岡山コンベンションセンター、岡山
  5. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. 第 38 回 日本アフェレシス学会. 2017 年 10 月、東京ディズニースター・ホテルミラコスタ、千葉
  6. 菅原有佳、加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、内田裕美子、小亀浩市、宮田敏行、秋岡祐子、三浦健一郎、服部元史、南学正臣. 全ゲノム解析により CFHR 領域の新規融合遺伝子を認めた C3 腎症例. 第 54 回 日本補体学会学術集会、2017 年 9 月、コラッセふくしま、福島
  7. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、澤井俊宏、藤丸季可、山崎哲司、藤井裕子、飯島一誠. 我が国における小児期発症血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第 52 回 日本小児腎臓病学会、2017 年 6 月、京王プラザホテル、東京
  8. 加藤秀樹、南学正臣. 補体系腎疾患における診断プロセスと最終診断. 第 60 回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム、2017 年 5 月 28 日、仙台国際センター、仙台
  9. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、宮田敏行、香美祥二、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断・全国調査研究. 第 60 回日本腎臓学会学術総会 公的研究報告-5. 2017 年 5 月 26 日、仙台国際センター、仙台
  10. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、藤丸季可、澤井俊宏、山崎哲司、藤井裕子、飯島一誠. 日本人小児における血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第 60 回日本腎臓学会、2017 年 5 月. 仙台国際センター、仙台
3. その他  
特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
特になし。

## 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の疫学的・遺伝的背景の解析

研究分担者：南学正臣	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	教授
研究協力者：藤村吉博	日本赤十字社近畿ブロック血液センター		所長
宮田敏行	国立循環器病研究センター	脳血管外科	シニア研究員
伊藤秀一	横浜市立大学	小児科	教授
丸山彰一	名古屋大学	腎臓内科	教授
芦田 明	大阪医科大学	小児科	講師
加藤秀樹	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	講師
藤澤まどか	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	病院診療医
吉田瑤子	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	研究員

### 研究要旨

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の多くは補体関連因子の遺伝子変異やH因子に対する自己抗体によって発症する。aHUSは原因因子によって臨床症状や腎予後が異なることが報告されているが、本邦での実態は明らかでない。そこで本研究は、当研究班で集積したaHUSコホートについて疫学的・遺伝子学的解析を行い、原因因子ごとに臨床症状や予後、治療実態を明らかにすることを目的とした。

1998年から2016年9月末までに集積した臨床的aHUS患者は118例であり、うち104例の遺伝子解析の結果、本邦では諸外国に比べC3変異の割合が高い（31%）ことが分かった。さらに32例のC3変異保有例のうち、16家系24例の患者がI1157Tという同一の変異を有していた。遺伝子背景と臨床症状との相関を解析したところ、最も再発率が高い変異はC3（77%）であったが、腎死の割合に関してはCFHや原因未同定例で有意に高かった。治療の面では、再発例も含め計41例でエクリズマブが使用されており、13例で中断され、27例で維持療法として継続使用されていた。なお、観察期間において中止例のうち再発を認めた症例は1例であった。また、本邦好発のC3 p. I1157T変異はそれ以外のC3変異に比べて有意に高い再発率を示したが、予後が良好であるという特徴的所見が得られた。

本研究により、本邦においてもaHUSの原因遺伝子別に予後が大きく異なることが示唆された。将来的には全ての症例に一樣にエクリズマブ治療を行うのではなく、個々の症例に応じた治療法の確立が重要となることが推測される。今後も原因因子別の自然史を明らかにし、本邦独自の診療ガイドライン策定に向けたデータ集積に努める。

### A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は何らかの遺伝的・後天的要因により、補体活性化経路の制御機構に異常が生じることで

発症する疾患である。約60%の症例で補体関連因子（H因子、I因子、MCP、C3、B因子）の遺伝子変異や主要な補体制御因子であるH因子に対する自己抗体の存在が報告

されているほか、最近では凝固関連因子である THBD や DGKE の遺伝子変異も発症に関与することが明らかになってきた。

aHUS は原因因子によって臨床症状が異なるため、遺伝的背景と臨床的特徴の関連性を明らかにすることは、治療や予後を考えるうえで非常に重要である。しかしながら、これらの関連性を調べた研究報告の多くは白人集団を対象としたものであり、本邦における現状は未だ明らかでない。また近年、aHUS の治療には抗 C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が使用されるが、本邦での治療実態は未だ不明な部分が多い。

そこで本研究は、当研究班で集積した本邦最大の aHUS コホートについて疫学的・遺伝子学的解析を行い、原因因子ごとに臨床症状や予後、治療実態を明らかにすることを目的として行った。

## B. 研究方法

### 対象患者

1998 年から 2016 年 9 月の間に、奈良県立医科大学（1998 年～2014 年 8 月）と東京大学医学部附属病院（2014 年 9 月～2016 年 9 月）で臨床的に aHUS と診断した症例について解析を実施した。aHUS の診断は、当研究班の活動を通して作成された aHUS 診療ガイド 2015 (Kato H, et al. Clin Exp Nephrol 20, 536-543, 2016) に沿って行った。

### 疫学調査

奈良県立医科大学で集積した症例については、検査依頼時に各主治医に記載して頂いた検査依頼用紙の臨床情報をもとにデータの集積を行った。東京大学医学部附属病院で集積した症例については、臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記載する質

問票と家系図を各主治医に送付し、これを用いてデータの集積を行った。

### 蛋白質学的解析：抗 H 因子抗体解析

Abnova 社の CFH Ab ELISA kit (cat no. KA1477) を用いて測定した。kit のプロトコルに沿って正常人検体における平均値+3SD より高い値を陽性としたが、最終的にはウェスタンブロット法を併用して抗体陽性の有無を判断した。

### 遺伝子解析

国立循環器病研究センター研究所（研究責任者：宮田敏行）において、CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD のエクソン領域を解析した。なお、2 歳以下で aHUS を発症した例については DGKE も解析対象に含めた。

同定された遺伝子の判定は健常者のゲノム配列を解析したデータベースである dbSNP や HGVD、1000 ゲノムプロジェクトを参考に、MAF (minor allele frequency) スコアが 0.005 未満のものを aHUS の原因と考えられる遺伝子変異 (predisposing variant) と判断した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、東京大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ており、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおける UMIN-CTR にも登録済みである。

各医療機関で aHUS 疑い患者が発生した場合、患者・家族の同意が得られた症例については東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取、検査に関する説明を行ったうえで、同意が得られた症例について採血を行った。実際は東大病院への受診が困難な症例が多かったため、各医療機関において東大病院で解析を

施行することについての倫理委員会承認ならびに患者の同意を得たうえで採血検体を送付してもらい、解析を実施した。

### 統計学的解析

統計解析は全て JMP® pro 11.2 を用いて行った。結果は特に記載のない限り連続変数は中央値(範囲)、カテゴリー変数はパーセンテージで表記した。2 群間の統計学的な有意差は  $\chi^2$  乗検定または Fisher 検定を用いて解析した。累積腎生存率は死亡者を除外した上で Kaplan-Meier 分析を用いて算出し、2 群間の比較には log-rank 検定を用いた。P<0.05 を統計学的に有意と考えた。

## C. 研究結果

### 患者背景及び臨床的特徴

1998 年から 2016 年 9 月末で集積した臨床的 aHUS 患者は 118 例であり(表 1)、うち 65%は小児期(<18 歳)発症であった。118 例について初診時に得られた臨床データを解析した結果、75%の症例が何らかのトリガーを契機に aHUS を発症しており、感染性胃腸炎(21%)や上気道感染(20%)の頻度が高かった。なお、TMA の 3 徴を全て満たさない症例は 25%存在したが、急性腎障害は全例で認められ(ただし 1 例は aHUS 発症前から末期腎不全を呈していた)、48%の症例で腎代替療法による治療を必要とした。従来、aHUS の尿所見は着目されていなかったが、当研究班のコホートでは多くの症例が高度蛋白尿(中央値:11.7 g/gCre)を呈しており、85%の症例で血尿がみられた。また凝固線溶系データを DIC の診断基準を参考に評価を行ったところ、FDP の増加(>10 mg/dl)は 72%の症例で認めたが、PT-INR 延長(>1.25)を示した症例は 13%、

Fibrinogen の軽度低下(100-150 mg/dl)は 8%、著明な低下(<100 mg/dl)は 2%のみであった。

### 遺伝子背景

104 例の遺伝子解析の結果、本邦では欧米諸国や米国に比べ C3 変異の割合は高く(31%)、CFH 変異の割合は低い(10%)ことが分かった(表 1)。本邦では C3 変異が多いという傾向は以前より報告されていたが(Fan X, et al. *Mol Immunol* 54, 238-246, 2013, Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)、いずれも少数例での結果であった。今回のように 100 例を超えるコホートでもなお、C3 変異が多いという傾向が得られたことから、本邦と欧米諸国や米国とでは遺伝的背景が異なることが強く示唆された。また C3 変異を有していた 32 例のうち、16 家系 24 例の患者で 1157 番目のイソロイシン(I1e, I)がスレオニン(Thr, T)に置換する I1157T 変異を認めた。なお今回の研究では、CFI や CFB に変異を有する症例は同定されなかった。

### 遺伝子背景と臨床症状との関連性

C3 や MCP 変異を有する症例の多くは小児期に aHUS を発症していたが、一方で CFH 変異の多くは成人期発症であった。抗 H 因子抗体陽性例の発症年齢は二相性を示し、80%の症例が小児期に、残りの 20%は成人期に発症していた。臨床検査値に関して、CFH 変異の約 40%は重症の貧血(Hb<6 g/dL)を呈することが特徴的所見であった。

### 遺伝子背景と治療及び予後との関連性

転帰の判明した 104 例の症例において、急性期の死亡率は 3.3%、腎死率は 12.8%であり、中央値 2.5 年の追跡では全死亡率

は5.4%、腎死率は15%であった。腎死の割合に関してはCFHや原因未同定例で有意に高かった(図1)。再発はC3変異例の77%、MCP変異例の50%、CFH変異例の38%でみられ、それ以外では認めなかった。

治療に関する詳細な情報は101例で得られ、74例の患者は初回発作時に血漿療法を施行され、うち33例でエクリズマブが併用されていた。再発後に使用開始された例も含め、エクリズマブ使用例全例のうち維持療法として継続使用されていた27例中1例(DGKE変異例)で投与期間中に再発を認めたが、投与期間の短縮により寛解を得ている。エクリズマブ中止例は13例存在し、うち1例(C3変異例)で再発を認めた。

#### C3 p. I1157T 変異とそれ以外の C3 変異を有する症例との臨床的特徴の比較

C3 変異に焦点を当ててその臨床的特徴を解析した(表2)。興味深いことにI1157T以外のC3変異を有する症例は全例でC3の低下を認めたのに対し、I1157T変異を有する症例でC3低下を認めた症例は1例も存在しなかった。さらにI1157T変異を有する症例では、そうでない症例に比べて有意に高い再発率を示したものの、多くは支持療法や血漿療法のみで寛解に至っており、予後が良好であった。

#### D. 考察

100例を超えるaHUS症例の解析を通して、本邦では諸外国とは異なる遺伝的背景を有することが示唆された。また本邦好発のC3 p. I1157T変異は頻回な発作を認めるものの、他のC3変異に比べ予後が良好であることを明らかにした。本結果は、aHUSの予後は原因因子によるだけでなく、変異の種類もまた症状や予後に影響を与える可

能性を示唆している。

臨床的特徴として、本邦aHUS患者は諸外国と比べて腎予後が良い傾向を示したが、これは本邦好発のC3 p. I1157Tの腎予後が良好であることに起因すると考えられた。またC3 p. I1157T変異保有例の多くは血漿療法や保存的治療によって寛解を得ていたことから、aHUSの治療法の選択や治療期間は、今後の検討課題であると考えられる。

#### E. 結論

本邦独自の遺伝子背景が、本邦aHUS患者の臨床的特徴や予後に影響を与えていることが分かってきた。今後も引き続き、原因別のコホートや自然史を解析し、本邦独自の診療ガイドライン改訂に向け研究活動を進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

1. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Uchida Y, Miyata T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic background of atypical HUS in Japanese patients. Clin Exp Nephrol 2018. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3 (in press)
2. Ashida A, Matsumura H, Sawai T, Fujimaru R, Fujii Y, Shirasu A, Nakakura H, Iijima K. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy, Clin

Exp Nephrol. 2018, doi: 10.1007/s10157-018-1531-0. (in press)

3. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Clin Exp Nephrol 2017. doi: 10.1007/s10157-017-1524-4. (in press)
4. Yamaguchi M, Hori M, Hiroshi N, Maruyama S. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutation complicated by reversible cerebrovascular constriction syndrome successfully treated with eculizumab. Thromb Res 151, 79-81, 2017

(和文)

1. 吉田瑤子、加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 83 巻 4 号 p. 593-598, 2017.
2. 菅原有佳、加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 腎臓内科・泌尿器科 6 巻 4 号, p. 278-285, 2017
3. 加藤秀樹、菅原有佳、南学正臣. 次世代シーケンサーを用いた非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝子診断. 日本血栓止血学会誌 28 巻 1 号, p. 33-40, 2017.
4. 菅原有佳、加藤秀樹. 補体制御異常の検査. 腎と透析 82 巻増刊, p. 320-325, 2017.
5. 長谷川頌、加藤秀樹. 血栓性微小血管症(解説/特集). 薬事 59 巻 10 号, p. 2149-2155, 2017.
6. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群.

小児科診療 80, suppl 338-342, 2017.

7. 芦田明、玉井浩: 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015 の概要. 日本小児腎不全学会雑誌 37, 20-23, 2017.

(書籍)

1. 芦田明. 腸管出血性大腸菌感染症. 小児臨床検査ガイド第 2 版. 水口雅、岡明、尾内一信 編. 文光堂, 346-351, 2017.
2. 芦田明. 溶血性尿毒症症候群. 小児腎臓学 改訂第 2 版. 日本小児腎臓病学会 編. 診断と治療社, 304-9, 2017

2. 学会発表

1. 芦田明. 集中治療領域における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 第 45 回日本集中治療医学会. 2018 年 2 月, 幕張メッセ ホテルニューオータニ幕張, 千葉
2. Akira Ashida, Hideki Matsumura, Toshihiro Sawai, Rika Fujimaru, Yuko Fujii, Akihiko Shirasu, Hyogo Nakakura, Kazumoto Iijima. Clinical presentation and outcome in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy: a nationwide survey during 2012-2015. 51th Annual Meeting of American Society of Nephrology. 2017. 11, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans
3. 加藤秀樹、南学正臣. aHUS と C3 腎症の検査と診断. 第 47 回日本腎臓学会東部学術大会、シンポジウム、2017 年 10 月、

パシフィコ横浜、横浜

4. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015. 第47回日本腎臓学会西部学術大会、教育講演、2017年10月、岡山コンベンションセンター、岡山
  5. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. 第38回日本アフェレシス学会. 2017年10月、東京ディズニースター・ホテルミラコスタ、千葉
  6. 菅原有佳、加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、内田裕美子、小亀浩市、宮田敏行、秋岡祐子、三浦健一郎、服部元史、南学正臣. 全ゲノム解析によりCFHR領域の新規融合遺伝子を認めたC3腎症例. 第54回日本補体学会学術集会、2017年9月、コラッセふくしま、福島
  7. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、澤井俊宏、藤丸季可、山崎哲司、藤井裕子、飯島一誠. 我が国における小児期発症血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第52回日本小児腎臓病学会、2017年6月、京王プラザホテル、東京
  8. 加藤秀樹、南学正臣. 補体系腎疾患における診断プロセスと最終診断. 第60回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム、2017年5月28日、仙台国際センター、仙台
  9. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、宮田敏行、香美祥二、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断・全国調査研究. 第60回日本腎臓学会学術総会 公的研究報告-5. 2017年5月26日、仙台国際センター、仙台
  10. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、藤丸季可、澤井俊宏、山崎哲司、藤井裕子、飯島一誠. 日本人小児における血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第60回日本腎臓学会、2017年5月. 仙台国際センター、仙台
3. その他  
特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
特になし。

表 1. 遺伝子変異別の臨床的特徴

	全体	遺伝子変異				抗 II 因子抗体	非特定期例	未解析例
		C3	CFH	MCP	DGKE			
患者数	118	32	10	5	1	20	36	14
発症年齢, 年	6.0 (0.3-84.0)	6.0 (0.3-70.0)	26.5 (0.3-75.0)	6.0 (1.0-50.0)	0.3	6.0 (4.0-75.0)	15.0 (0.3-80.0)	4.0 (0.5-84.0)
子供 (<18 歳), %	65	66	20	80	100	80	56	93
男性, %	64	66	60	100	100	60	64	57
aiUS 家族歴, %	25	47	10	40	0	0	3	79
初発時初診時臨床データ								
Hb, g/dl	7.4 (3.2-14.5)	8.1 (5.3-12.7)	7.2 (5.0-14.5)	10.2 (10.0-10.3)	8.9	6.4 (4.2-13.5)	7.6 (3.2-13.2)	9.1 (7.0-11.0)
Hb<10 g/dl, %	75	62	75	0	100	89	75	75
Plt, ×10 <sup>4</sup> /ul	3.4 (0.2-24.4)	3.9 (1.3-9.8)	3.0 (1.2-7.4)	4.7 (2.0-7.3)	4.1	2.6 (0.2-11.5)	4.0 (0.8-24.4)	4.1 (1.1-8.5)
Plt<15×10 <sup>4</sup> /ul, %	97	100	100	100	100	100	94	100
LDH, U/l	2051 (276-8800)	3069 (1165-6290)	2009 (1261-3940)	2156 (428-3884)	1830	2983 (299-8800)	1470 (392-4511)	2323 (276-7966)
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	19.5 (2.2-105.3)	13.0 (7.5-62.6)	14.5 (2.7-25.1)	24.0 (2.2-45.8)	13.4	31.5 (8.6-56.9)	16.8 (4.0-105.3)	50.7 (21.1-69.8)
BUN, mg/dl	60.0 (11.7-174.0)	54.0 (24.3-134.0)	56.0 (31.2-121.0)	71.9 (41.0-102.7)	38.8	64.8 (28.0-136.7)	60.5 (11.7-174.0)	38.5 (30.0-54.4)
急性腎障害, %	99	100	100	100	100	100	97	100
補体								
C3 低下 (<73 mg/dl), %	47	56	25	50	100	89	23	50
C4 低下 (<11 mg/dl), %	8	14	13	0	0	6	7	0

文献 1 より改変

表 2. C3 p. I1157T 変異とその他の C3 変異の比較

C3 変異を有する患者	p. I1157T	その他の変異	P 値
患者数	24	8	
発症年齢, 年	6.0 (1.0-70.0)	5.1 (0.3-18.0)	0.57
子供 (<18 歳), %	67	63	0.99
男性, %	71	50	0.40
aiUS 家族歴, %	58	13	0.011
フォロー期間, 年	21.0 (3.0-54.0)	2.3 (0.1-35.0)	0.012
初診時所見, %			
貧血 (Hb<10 g/dl)	29	100	0.021
血小板減少 (Plt<15×10 <sup>4</sup> /ul)	100	100	
急性腎障害	100	100	
腎代替療法を要する急性腎障害	41	50	0.99
C3 低下	0	100	0.008
治療			
急性期: Ob / PT / ECZ±PT	11 / 6 / 0	1 / 4 / 3	0.008
維持療法: ECZ 使用なし / ECZ 使用あり	21 / 3	5 / 3	0.12
急性期予後, n (%)			0.011
寛解	24 (100)	6 (75)	
腎死	0 (0)	1 (13)	
生命死	0 (0)	1 (13)	
長期的予後			
再発, %	88	33	0.016
再発回数	2 (0-9)	0 (0-3)	0.003
初発 1 年以内での再発, %	25	0	0.99
初発から再発までの期間, 年	3.0 (0.4-13.0)	4.0	0.38
再発に対する治療: Ob / PT / ECZ±PT	5 / 7 / 5	0 / 1 / 0	0.86
最新の報告における状況, n (%)			
寛解	22 (92)	4 (50)	0.023
腎死	2 (8)	3 (38)	0.041
生命死	0 (0)	1 (13)	0.012

注釈: Ob, observational therapy; PT, plasma therapy (血漿輸注または血漿交換); ECZ, eculizumab

文献 1 参照

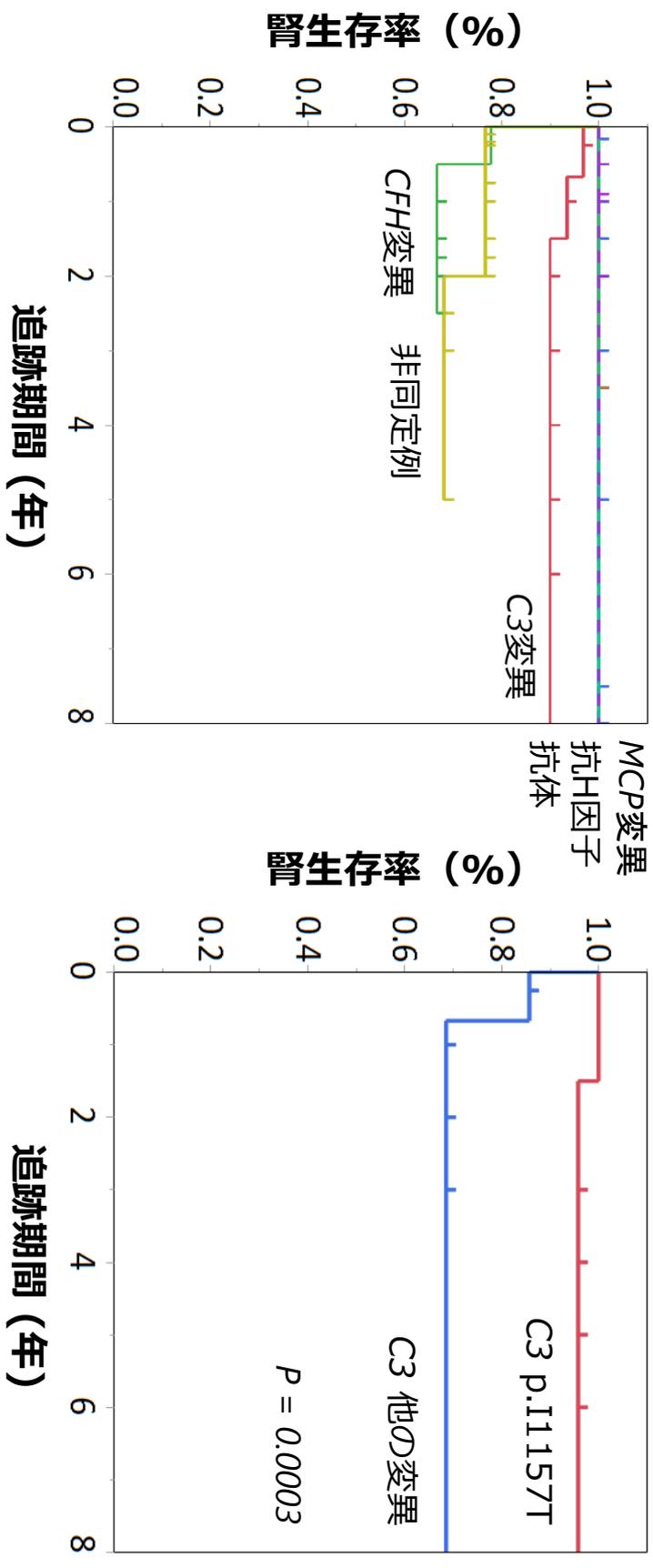


図1. 本邦aHUS患者の異常因子別の腎予後(文献1参照)

## 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療の現状 及び診療ガイドライン策定への動き

研究分担者：	香美祥二	徳島大学	小児科	教授
研究協力者：	芦田 明	大阪医科大学	小児科	講師
	加藤秀樹	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	講師
	池田洋一郎	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	助教
	吉田瑤子	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	研究員

### 研究要旨

aHUSは100万人に2-3人発症する予後不良の希少疾病である。近年、aHUSが補体第二経路に関わる補体関連因子の異常により発症するTMAであることが判明し、抗C5抗体療法が保健収載され優れた治療成果も報告されている。2016年、本邦におけるaHUS診療の向上のために、aHUS診療ガイド2015（日本腎臓学会/日本小児科学会合同委員会編）を公表した。

本研究では最新知見を基にした新規aHUS診療ガイドライン策定に向け調査を行なった。方法として、奈良県立医科大学輸血部及び東京大学、腎臓・内分泌内科にて臨床的aHUSと診断された症例のデータベースに加え、本邦における小児TMA患者の臨床調査(2017)、aHUSに関するKDIGO controversies conference(2017)等の報告内容を参考にしてaHUS臨床の現状とガイドライン策定に向けてCQとなりうる課題を探索した。

#### A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、補体活性化経路の1つである第二経路の制御異常によって生じる疾患である。我々は日本腎臓学会と日本小児科学会の合同委員会を立ち上げ、2013年に「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診断基準」を、さらに2016年には「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」を公表した。

現在、我々は新たなaHUS診療ガイドライン策定に向けて活動しているが、策定に際しての現状の課題として、1) aHUSの定義の見直し、2) エクリズマブの適応症例の明確化、3) クリニカルクエスト(CQ)の設定が挙げられる。特に希少疾患のCQ設定にあたっては、希少疾患に対して実施され

た全国調査の成績や患者登録のデータを元に疾病の自然史を理解し、重要臨床課題を抽出することの必要性が提言されている(EBM普及推進事業、Minds)。

そこで今回我々はaHUSにおけるCQの設定に焦点をあて、奈良医大及び東大病院で蓄積したaHUS症例のコホート解析、研究協力者である芦田らが報告した本邦における小児TMA患者の臨床調査、そしてKDIGO controversies conference(2017)の文献等のデータから、aHUS臨床の現状と最近のトピックスを探索した。

#### B. 研究方法

下記の3文献をもとに、(1)本邦における疫学の現状と国際的報告との差異、(2)

エクリズマブの開始、中断の判断について  
(3)エクズマブ治療の髄膜炎菌感染症の予防、3 点に焦点をあて、治験のデータの収集を行った。

1. 1998 年から 2016 年 9 月の間に、奈良県立医科大学（1998 年～2014 年 8 月）と東京大学医学部附属病院（2014 年 9 月～2016 年 9 月）で臨床的に aHUS と診断した 118 例の疫学的・遺伝学的解析の結果に関する論文報告：Fujisawa M, et al.

Clinical characteristics and genetic background of atypical HUS in Japanese patients. Clin Exp Nephrol (in press)

2. 本邦における小児 TMA 患者の臨床調査：Ashida A, et al. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol (in press)

3. KDIGO controversies conference：Goodship TH, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 91, 539–551, 2017

### C. 研究結果

1. 本邦における疫学の現状と国際的報告との差異

奈良医大と東大病院で集積した aHUS 患者についての疫学的・遺伝学的解析の報告をみると、本邦では諸外国に比して C3 変異の割合が高く（約 30%）、中でも C3 p. I1157T 変異の頻度が最も高かった。また、

この C3 p. I1157T 変異例はそれ以外の C3 変異例に比べて有意に高い再発率を示したものの、多くは支持療法や血漿療法のみで寛解に至っており、予後が良好であった（再発率 77%、ESRD・死亡率が 6%）。KDIGO の集計では C3 変異例では再発率は 50%、中長期（3～5 年での）ESRD・死亡率が 75%とされていることから、前述の変異は本邦に特徴的な変異の可能性が高いと考えられる。

抗 H 因子抗体陽性例では KDIGO の集計にて再発率 40～60%、中長期 ESRD・死亡率が 35～60%とされているが、本邦では再発例を認めず、ESRD・死亡率が 11%と低かった。抗 CFH 抗体陽性例も諸外国と比較して予後が違ふことが示唆された。

H 因子の変異・異常例では KDIGO の集計では再発率が 50%、中長期 ESRD・死亡率が 75%とされているが、本邦では再発率 33%、ESRD・死亡率が 40%であり、前者はエクリズマブ非使用群、後者は 7 割がエクリズマブを使用していたため、同薬剤の影響でも説明は可能である。

また芦田らも、小児において TMA を来す原疾患が欧米と比べて違うこと報告した。欧米の報告では小児では TMA の約 9 割が STEC-HUS によるものであるが、本邦での解析では 258 例の TMA のうち、STEC-HUS が 166 例（64%）、aHUS が 40 例（16%）、TTP が 15 例（5.8%）、二次性 TMA が 27 例（10%）、と諸外国と比べて TMA の原疾患の割合が異なることを報告した。

これらのことから、本邦における TMA の原疾患、さらに aHUS の原因因子も、諸外国と異なり、本邦独自の特徴を有しており、さらなる解析が必要と考えられる。

2. エクリズマブの開始、中断の判断について

補体関連の aHUS、すなわち膠原病や薬剤、妊娠などの基礎疾患に伴わない補体制御因子や凝固関連因子の異常による aHUS の診断がついた時点で基本的には全例エクリズマブ投与の対象となるが、感染症の有無(特に髄膜炎菌、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌などの莢膜を有する細菌の感染症) など事前のスクリーニングが必要となる。

奈良医大-東大病院の aHUS コホートにおいて、101 例の患者で治療に関する詳細な情報が得られた。このうち、74 例の患者は初回発作時に血漿療法を施行され、33 例でエクリズマブが併用されていた。なお、血漿交換が開始されてからエクリズマブ投与までの期間の中央値は 10 日であった。再発後に使用開始された例も含めると計 41 例でエクリズマブ治療がなされ、投与中止例は 13 例存在した。13 例の内訳は C3 変異：4 例、抗 H 因子抗体陽性：6 例、異常因子未同定：3 例であった。このうち、C3 p. I1157T を保有していた 1 例の患者で再発を認めた。その一方で、欧米では再発のリスクが高いとされる抗 H 因子抗体陽性例では再発を認めた症例は 1 例も存在しなかった(なお、観察期間の中央値は 1 年(0.5 年から 3 年)であった)。

KDIGO の集計報告ではエクリズマブ投与の目標として CH<sub>50</sub> 正常値の 10%未満および AH<sub>50</sub> 正常値の 10%未満、そしてエクリズマブ血中濃度トラフ 100 μg/mL 未満を指標にエクリズマブの投与量減量または投与間隔の延長を検討することが提案されている。またエクリズマブ投与の中断判断基準についてはコンセンサスがないが、これについては発症原因によって再発率に違いが生じてくると考えられ、発症原因別の再発率に応じて中止すべきか継続すべきか議論されるべきであると考えられる。今後のさらな

るデータ蓄積・解析によりエクリズマブ投与の必要性および中断のタイミングが発症原因ごとに明らかにされていくと思われる。

### 3. エクリズマブ治療の髄膜炎菌感染症の予防について患者背景及び臨床的特徴

エクリズマブの投与は莢膜を有する細菌、その中でも特に髄膜炎菌感染のリスクを増大させることが知られており、同薬剤の使用に際しては髄膜炎菌ワクチンの投与が必須となっている。しかしながら、本邦で使用が認められている 4 価髄膜炎菌ワクチンは、国内で分離されている主な血清型 B に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することができないと予想されるが、エクリズマブ使用例においては補体活性がなくなるためにワクチンの効果が減弱するという意見もある(Clinical and Experimental Immunology 114.3 (1998): 327-329.)。

最近、本邦のエクリズマブ投与患者 3 例において重篤な髄膜炎菌感染症が報告された。このうち 2 例は発作性夜間血色素尿症(PNH) 患者であり、1 例は aHUS 例であった。国内でエクリズマブを使用されている総患者数は数百名と推測されるが、このうち 3 例で髄膜炎菌感染を認めたことから、その発症リスクは決して低いとは言えない。2016 年 10 月までの集計によると全世界で約 29000 人にエクリズマブが投与され 82 例、92 件の髄膜炎菌感染症の報告があり、100 人年あたり 0.29 の発症率となる。この感染症の臨床的特徴は髄膜炎よりも敗血症となることが多く、臨床症状として高度の発熱のみを呈することがあり診断に苦慮することが多いこと、また非常に急性の経過をたどることである(発症後 24 時間以内に死亡することもある)。このような致死性の重篤な感染症の発症リスクがあるが、抗生

剤の予防的投与、スタンバイ投与（患者に抗生剤を持たせておき発熱時にすみやかに内服してもらう方法）の是非については未だにコンセンサスは得られていない。

#### D. 考察

本研究において本邦の報告では、海外とは疫学が異なることが考えられた。また aHUS の定義自体が異なることが明らかとなった。本邦独自のさらなる疫学的調査が必要であるとともにそれらに基づいたエビデンスの構築、ガイドライン策定、aHUS のさらなる定義の検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

蓄積されたデータ、エビデンスの解析や文献調査を行い、診療ガイドラインが取り上げるべきトピックスやクリニカルクエスチョン(CQ)を決定したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

1. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Uchida Y, Miyata T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic background of atypical HUS in Japanese patients. Clin Exp Nephrol 2018. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3 (in press)
2. Ashida A, Matsumura H, Sawai T, Fujimaru R, Fujii Y, Shirasu A,

Nakakura H, Iijima K. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy, Clin Exp Nephrol. 2018, doi: 10.1007/s10157-018-1531-0. (in press)

3. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Clin Exp Nephrol 2017. doi: 10.1007/s10157-017-1524-4. (in press)
4. Yamaguchi M, Hori M, Hiroshi N, Maruyama S. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutation complicated by reversible cerebrovascular constriction syndrome successfully treated with eculizumab. Thromb Res 151, 79-81, 2017

(和文)

1. 吉田瑤子、加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 83 巻 4 号 p. 593-598, 2017.
2. 菅原有佳、加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 腎臓内科・泌尿器科 6 巻 4 号, p. 278-285, 2017
3. 加藤秀樹、菅原有佳、南学正臣. 次世代シーケンサーを用いた非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝子診断. 日本血栓止血学会誌 28 巻 1 号, p. 33-40, 2017.
4. 菅原有佳、加藤秀樹. 補体制御異常の検査. 腎と透析 82 巻増刊, p. 320-325, 2017.

5. 長谷川頌、加藤秀樹. 血栓性微小血管症(解説/特集). 薬事 59 卷 10 号, p. 2149-2155, 2017.
  6. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. 小児科診療 80, suppl 338-342, 2017.
  7. 芦田明、玉井浩. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015の概要. 日本小児腎不全学会雑誌 37, 20-23, 2017.
  8. 香美祥二. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) とペロ毒素 腎臓内科・泌尿器科 6 卷 4 号 : p273-277, 2017
- (書籍)
1. 芦田明. 腸管出血性大腸菌感染症. 小児臨床検査ガイド第2版. 水口雅、岡明、尾内一信 編. 文光堂, 346-351, 2017.
  2. 芦田明. 溶血性尿毒症症候群. 小児腎臓学 改訂第2版. 日本小児腎臓病学会編. 診断と治療社, 304-9, 2017
  3. 香美祥二. 溶血性尿毒症症候群と非典型溶血性尿毒症症候群 内科学第11版 p1449-1451, 2017 朝倉書店
2. 学会発表
    1. 芦田明. 集中治療領域における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 第45回日本集中治療医学会. 2018年2月、幕張メッセ ホテルニューオータニ幕張、千葉
    2. Akira Ashida, Hideki Matsumura, Toshihiro Sawai, Rika Fujimaru, Yuko Fujii, Akihiko Shirasu, Hyogo Nakakura, Kazumoto Iijima. Clinical presentation and outcome in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy: a nationwide survey during 2012-2015. 51th Annual Meeting of American Society of Nephrology. 2017. 11, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans
    3. 加藤秀樹、南学正臣. aHUS と C3 腎症の検査と診断. 第47回日本腎臓学会東部学術大会、シンポジウム、2017年10月、パシフィコ横浜、横浜
    4. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、菅原有佳、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015. 第47回日本腎臓学会西部学術大会、教育講演、2017年10月、岡山コンベンションセンター、岡山
    5. 芦田明、玉井浩. 溶血性尿毒症症候群. 第38回日本アフェレシス学会. 2017年10月、東京ディズニーシー・ホテルミラコスタ、千葉
    6. 菅原有佳、加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、内田裕美子、小亀浩市、宮田敏行、秋岡祐子、三浦健一郎、服部元史、南学正臣. 全ゲノム解析によりCFHR 領域の新規融合遺伝子を認めたC3腎症例. 第54回日本補体学会学術集会、2017年9月、コラッセふくしま、福島
    7. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、澤井俊宏、藤丸季可、山崎哲司、藤井裕子、飯島一誠. 我が国における小児期発症血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第52回日本小児腎臓病学会、2017年6月、京王プラザホテル、東京
    8. 加藤秀樹、南学正臣. 補体系腎疾患における診断プロセスと最終診断. 第60

回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム、2017年5月28日、仙台国際センター、仙台

9. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、宮田敏行、香美祥二、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断・全国調査研究. 第60回日本腎臓学会学術総会 公的研究報告-5. 2017年5月26日、仙台国際センター、仙台
10. 芦田明、松村英樹、中倉兵庫、白数明彦、藤丸季可、澤井俊宏、山崎哲司、

藤井裕子、飯島一誠. 日本人小児における血栓性微小血管障害症に関する全国調査. 第60回日本腎臓学会、2017年5月. 仙台国際センター、仙台

3. その他  
特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)  
特になし。