

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)-一般-016)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 南学 正臣

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

## 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)-一般-016)

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 (2016) 年 3 月

### 研究組織

|       |       |              |           |
|-------|-------|--------------|-----------|
| 研究代表者 | 南学 正臣 | 東京大学         | 腎臓・内分泌内科  |
| 研究分担者 | 香美 祥二 | 徳島大学大学院      | 小児科学      |
|       | 宮田 敏行 | 国立循環器病研究センター | 脳血管内科     |
|       | 松本 雅則 | 奈良県立医科大学     | 輸血部       |
|       | 宮川 義隆 | 埼玉医科大学       | 総合診療内科    |
|       | 丸山 彰一 | 名古屋大学        | 腎臓内科      |
|       | 加藤 秀樹 | 東京大学         | 腎臓・内分泌内科  |
|       | 吉田 瑤子 | 東京大学         | 腎臓・内分泌内科  |
| 研究協力者 | 藤村吉博  | 奈良県立医科大学     | 輸血部       |
|       | 碓井知子  | 東京大学         | 保健・健康推進本部 |
|       | 内田裕美子 | 国立循環器病研究センター | 分子病態部     |

## 目 次

### ・ 総括研究報告書

|                                  |
|----------------------------------|
| 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の全国調査研究 -----1 |
| 南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科       |

### ・ 分担研究報告書

|   |
|---|
| 本邦の非典型溶血性尿毒症症候群患者における疫学的・遺伝学的解析研究 -----13 |
|---|

|                            |
|----------------------------|
| 香美 祥二 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学  |
| 宮田 敏行 国立循環器病研究センター 脳血管内科   |
| 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部         |
| 宮川 義隆 埼玉医科大学 総合診療内科        |
| 丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科           |
| 加藤 秀樹 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 |
| 吉田 瑤子 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 |
| 藤村吉博 奈良県立医科大学 輸血部          |
| 碓井知子 東京大学 保健・健康推進本部        |
| 内田裕美子 国立循環器病研究センター 分子病態部   |

|                          |
|--------------------------|
| ・ 研究成果の刊行に関する一覧表 -----25 |
|--------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| ・ 研究成果の刊行物・別刷 -----28 |
|-----------------------|

**厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業)  
総括研究報告書**

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

研究代表者 南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授

研究要旨：非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は血栓性微小血管症（TMA）のうち、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13 活性の著減による血栓性血小板減少性紫斑病、二次性 TMA 疾患を除いた補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。本研究班は、平成 26 年度より厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業の採択を受け、奈良県立医科大学輸血部から aHUS 患者診断システムを移行し、東大病院において羊赤血球を用いた溶血試験と補体 H 因子に対する自己抗体の解析系を立ち上げ、aHUS の全国的な疫学的調査ならびに病態解析を開始した。

平成 27 年度の活動を通して、全国から 59 件のコンサルテーションを受け、32 名で臨床的に aHUS と診断した。奈良県立医科大学輸血部において診断された症例及び前年度に本研究班で集積した aHUS 患者とあわせると、合計 138 名の aHUS 患者コホートを樹立した。また本成果を活かし、aHUS の診断基準改訂委員会を開催し、aHUS 診療ガイド案の作成・公表を行った。本研究の成果は我が国における aHUS 患者の医療水準の向上に貢献することが期待される。

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)のなかで、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群(HUS)やADAMTS13の異常による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、基礎疾患のある二次性TMAを除いた、補体関連の異常を主な原因とする症候群である。1998年に補体調節蛋白の1つであるH因子の遺伝子異常が原因として報告されてから、本邦においても様々な補体調節因子の遺伝子異常が報告されているが、全国レベルでの発症数、原因遺伝子の頻度、予後に関しては

不明である。aHUSの診断には非常に特殊な補体調節因子等の蛋白質学的解析(羊赤血球を用いた溶血試験等)や遺伝学的検査が必要であり、大半の大学病院では実施できず、診断の保険収載もされていない。従来、本邦におけるaHUS患者解析は分担研究者である藤村吉博と宮田敏行が、その解析系を樹立し、奈良県立医科大学-国立循環器病研究センター連携の下、aHUS疑い患者の補体調節因子等の蛋白質学的解析、遺伝子診断を施行してきた。その結果、89名の先天性aHUS患者を診断し、うち45例について海外との原因

遺伝子頻度の違いなどを報告してきた (Fan X, et al. 2014, Yoshida Y, et al. 2015)。

平成 26 年より、これら aHUS 患者の解析システムは東大病院腎臓・内分泌内科及び名古屋大学に全面的に移行した。同年より厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業の採択を受けたことから、東京大学、名古屋大学において aHUS 疑い症例の診断、治療コンサルテーションを行なうシステムを確立させた。本研究班では、従来の aHUS 研究を発展させて、その病態および疫学的実態をより詳細に解明し、本邦 aHUS 患者の実情に即した診断基準、ガイドラインの策定を通じて、aHUS 患者の診断・治療の質を高めることを目的とする。

## B. 研究方法

### 1) aHUS診断体制の樹立

従来、本邦aHUS患者の解析は奈良県立医科大学の藤村吉博、国立循環器病研究センターの宮田敏行らを中心に実施されてきた。平成26年より、TMAに含まれる疾患の中で、TTPに関しては奈良県立医科大学輸血部、aHUSに関しては東大腎臓・内分泌内科(東日本の解析拠点)と名古屋大学(西日本の解析拠点)で解析を引き継ぎ、遺伝子診断は引き続き国立循環器病研究センター研究所で施行する本邦TMA解析のネットワークシステムを樹立した。

### 2) 対象症例

aHUSの診断基準は代表研究者の南学と分担研究者の藤村が委員として加わった日本腎臓学会と日本小児科学会合同のワ

ーキンググループによって、2013年に作成された。本診断基準においてはaHUSを広く定義することで本疾患の認知度を高めることを目的としたことから、aHUSは「TMAからHUSとTTPを除外した疾患」とであると定義された。よって本診断基準では、aHUSは遺伝性の補体制御異常や抗H因子抗体によるもの(狭義のaHUS)だけでなく、代謝性、感染、薬剤性、妊娠関連、自己免疫疾患・膠原病、骨髄移植・臓器移植関連のaHUS(二次性TMA)も含まれる”広義のaHUS”を指す。しかしながら、本来aHUSという名称は補体系異常によるTMAのみを指す用語として用いられることから、本研究班員も参加している日本腎臓学会と日本小児科学会合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開催し、補体関連HUSと二次性TMAを区別する方向で診断基準の改訂を行った。

上記のような経緯を踏まえ、本研究ではTMAからHUS、TTP、二次性TMAを除外し、臨床的に補体関連HUSが疑われる症例を対象とし、解析を実施した。

### 3) 補体調節因子の蛋白質学的解析

患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析は、分担研究者である藤村吉博の指導の下、東京大学で加藤、吉田が解析の樹立を行った。具体的には羊赤血球を用いた定量的溶血試験、抗H因子抗体検査(ELISA法、ウエスタンブロット)、血漿中のCHHR1とCFHR3蛋白のウエスタンブロット法を用いた半定量解析を施行した。

### 4) 遺伝子検査

東大で匿名化した患者血球を国立循環

器病研究センター研究所に輸送し、分担研究者である宮田敏行が、既知の原因遺伝子として知られているCFH、MCP、CFI、CFB、C3、THBD、DGKE、CFHR5の8つの遺伝子解析をサンガー法にて行った。一部のサンプルは次世代シーケンサーを使用したwhole exome解析を実施した。また本年度より、抗H因子抗体陽性例ではMLPA法によるCFHおよびCFHR領域の遺伝子copy数解析を行った。

### 5) 疫学的調査

aHUSの臨床試験を開始するにあたり、東大医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を受け、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にて臨床試験登録を行った。調査方法としては、調査票を各医療機関へ送付し、各主治医に臨床項目、臨床経過、薬剤使用状況などの経過を記載して頂き、得られたデータの集積を行った。また本疾患は希少疾患であり、一元的な本邦の疫学調査が必要と考えられたことから、大学病院臨床試験アライアンスと契約し、ACReSSという患者登録・解析システムを構築した。このシステムを用いてaHUS疫学調査の前向き、後ろ向き研究を開始し、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じて研究協力の呼びかけを行った。

#### (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とヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。

各医療機関でaHUS疑いの患者を診断し、本人、家族の同意が得られた場合は東大

病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。実際には多くの症例が重症であり、遠方にいること等から、東大病院を受診できないケースが多かったため、各医療機関で“東大病院において解析を施行すること”について当該施設の倫理委員会に申請していただき、承認後に患者の同意を得たうえで実施した。

### C. 研究結果

#### 1) aHUS患者コホートの樹立

平成27年4月～同年12月末までに59件の解析の問い合わせを受けた。そのうち、臨床的に補体関連異常によるHUSが疑われた症例は32例(男性16例、女性16例)であった。その他の症例は2次性TMA:23例、DIC:2例、TTP:2例に分類され(表1)、依然として臨床現場においては2次性TMAとの鑑別が困難であることがうかがわれた。

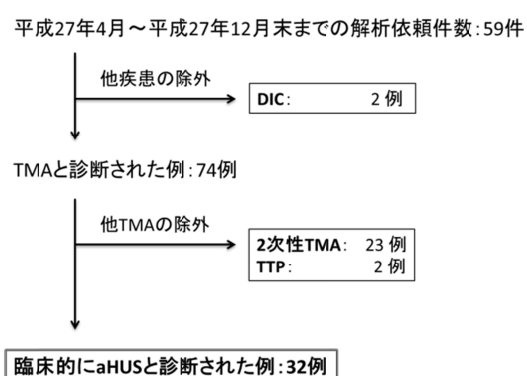


表1:平成27年4月～12月までの間に解析依頼を受けた症例の内訳

奈良医大輸血部で集積した症例及び前年度に本研究班で集積したaHUS患者と合

計すると、計 138 例（男性 87 例、女性 51 例）という本邦最大の aHUS コホートの樹立を成し得た。

## 2) 蛋白質学的解析及び遺伝子解析

溶血試験では 2 例の患者に明らかな溶血亢進（溶血度 75%以上）を認めた。このうち 1 例に CFH 変異を認め、残りの 1 例には明らかな異常を認めなかった。aHUS 患者 32 例の遺伝子変異等の内訳は、H 因子変異：3 例、C3 変異：3 例、DGKE 変異：1 例、変異未同定：15 例であった（解析実施中の症例：10 例）。

抗 CFH 抗体陽性例は CFHR 領域の欠損と関連していることが知られているが、CFH および CFHR 領域の copy 数解析に関しては相同性の極めて高い領域であり、従来のサンガー法による解析が困難な領域として知られている。抗 CFH 抗体陽性例に対して、MLPA 法による CFHR 領域の copy 数解析を実施し、CFHR 領域の homozygous, heterozygous 欠損の検出系を確立した。この解析系は、今後の抗 H 因子抗体陽性例の解析に有用であると考えられる。

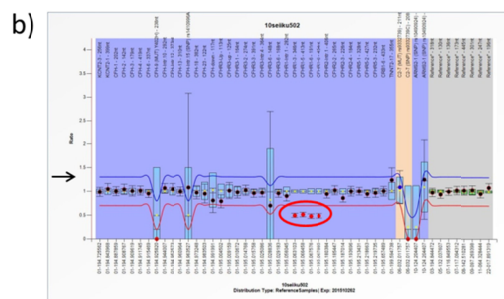
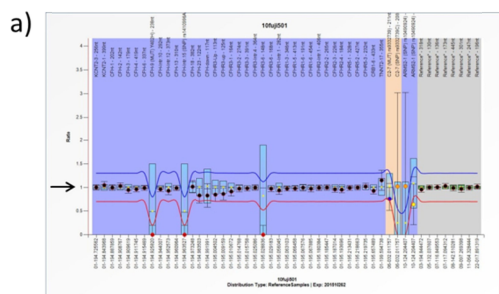


図 1: MLPA 解析を用いた CFHR 遺伝子の解析例 (a) 正常人、(b) H 因子抗体陽性例 (b) に示す H 因子抗体陽性例では、赤丸で囲まれた領域に示されるようにアレル数の低下が見られた。このことから CFHR1 の領域の heterozygous 欠損と判断した。

## 3) 施策面

平成 27 年 4 月 23 日、7 月 25 日に日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開催し、非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドを作成した。本診療ガイドでは aHUS を、TMA から志賀毒素関連 HUS 及び血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を除き、さらに 2 次性 TMA を除いた“補体系の異常による TMA”とした (表 2)。



|     |  |
|-----|--|
| TMA |  |
|-----|--|

a) 2013 年 日本の診断基準

|     |     |        |      |    |    |    |    |
|-----|-----|--------|------|----|----|----|----|
| HUS | TTP | aHUS   |      |    |    |    |    |
|     |     | 補体制御異常 | 代謝関連 | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 |

b) 2014 年 Scullyらの分類

|     |     |      |        |    |    |    |    |
|-----|-----|------|--------|----|----|----|----|
| HUS | TTP | aHUS | 二次性TMA |    |    |    |    |
|     |     | 補体関連 | 代謝関連   | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 |

c) 2015 年 日本の診断ガイド

|          |     |         |                 |    |    |    |    |
|----------|-----|---------|-----------------|----|----|----|----|
| STEC-HUS | TTP | aHUS    | 二次性TMA(その他のTMA) |    |    |    |    |
|          |     | 補体関連HUS | 代謝関連            | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 |

表 2: 2013 年の日本の診断基準、欧米の報告、2015 年の日本診療ガイドにおける

TMA 分類の比較 ( aHUS 診療ガイドより一部抜粋 )

このように 2 次性 TMA と aHUS を明確に区別することで、個々の TMA に応じた適切な診断・治療の実施を促すように努めた。平成 27 年 10 月に日本腎臓学会、日本小児科学会ホームページにて公開しパブリックコメントを募集し、日本血液学会、日本血栓・止血学会にも査読を依頼した。得られたコメントを基に修正を行い、平成 28 年 2 月に正式に aHUS 診療ガイドが公表された。また今後、日本腎臓学会誌、日本小児科学会誌に掲載予定である。

#### 4 ) aHUS 患者の臨床登録

東大病院に解析依頼があった 30 例の aHUS 患者については、随時、解析依頼主治医に質問票や家系図の作成を依頼し、データが得られた症例について登録を行った。また、過去に aHUS と診断された患者の臨床登録を希望する旨の連絡を 15 施設より受け、随時、これらの施設が有する症例の登録も行っている。

#### D. 考察

平成 26 年度は aHUS 患者解析システムの移行、解析体制の立ち上げを達成し、平成 27 年度はその体制を元に、着実に診断実績を積み重ねることが可能となった。現在、全国からの aHUS 疑い患者の診断体制は順調に整っていると考えられる。また二次性 TMA 疾患を含めて、鑑別が非常に困難であり、多数のコンサルテーションを受ける中で、鑑別についての経験を

踏まえることが可能となった。また東大病院における次世代シーケンサーを用いた診断方法も立ち上げつつあり、診断レベルでの使用のみならず、新規遺伝子探索プロジェクトも始動している。

本年度の研究を通して本事業の目的である新しい「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド」の策定も成し得た。また本事業を開始してから、本研究班への解析問い合わせ件数は 100 件を超えたことから、研究班・本疾患の認知度も高まり、本邦における診断・診療レベルが向上していると考えられる。

#### E. 結論

本年度の研究を通じて、aHUS の認知度の向上、診療の質の改善、登録患者数の増加が可能となった。さらに、本研究事業の目的である診断基準の改訂を成し得、診療ガイドの公示が可能となった。本疾患への研究活動を継続し、今後はさらに基礎的病態解明、新規原因遺伝子探索、疫学的調査の発展を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

( 欧文 )

1. Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y: Eculizumab in the



- treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. *Pediatr Nephrol*, 30, 603-608, 2015.
2. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatr Int*, 57, 313-317, 2015.
  3. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama 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*, 10, e0124655, 2015.
  4. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nuno H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant*, 30, 862-864, 2015.
  5. Miyata T: GWA study for ADAMTS13 activity (Inside Blood). *Blood*, 125, 3833-3834, 2015.
  6. 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*, 114, 862-863, 2015.
  7. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y: A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfus Med Hemotherapy*, 42: 59-63, 2015.
  8. Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y: STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. *Clinical Case Reports*, 3: 208-212, 2015.
  9. Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y: A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. *Br J Haematol*, 171, 355-358, 2015.
  10. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y: Poor-responder to

- plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*, 55, 2321-2330, 2015.
11. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol*. 65, 302-309, 2015.
  12. Miwa Y, Yazaki S, Iwamoto M, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation*. 99, 702-9, 2015.
  13. 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*. in press.
  14. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following Oxaliplatin-based chemotherapy. *PLoS ONE*, 10, e0143136, 2015.
  15. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. in press.
  16. Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirota I, Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T. Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol*. in press.
- (和文)
1. 加藤秀樹. 血栓性微小血管症, 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第7版, 200-203, 2015
  2. 宮田敏行, 瀬谷 司. 「特集 補体のすべて、機能から病態まで、疾患か

- ら見た補体の活性化と制御」血液フロンティア 25; 23-32, 2015
3. 吉田瑶子、松本雅則. 「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 56; 185-193, 2015
  4. 松本雅則. 「TMA の診断と治療」臨床血液 56; 2092-2099, 2015
  5. 松本雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態」診断と治療 16; 223-231, 2015
  6. 吉田瑶子、松本雅則. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の分類と治療の進歩. Annual Review 血液 2015 225-231, 2015.
  7. 吉田 瑶子、加藤 秀樹、南学 正臣. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第3章)腎臓 診断メモ 血栓性微小血管症 内科 115, 1035, 2015
  8. 古瀬 智、加藤 秀樹. TTP/HUS と血液浄化 腎臓内科・泌尿器科 1; 580-584, 2015
  9. 前園 知宏、福岡 利仁、駒形 嘉紀、要 伸也、有村 義宏、吉田 瑶子、加藤 秀樹、南学 正臣. SLE の長期治療経過中に TMA を発症した一例 日本腎臓学会誌 57; 991, 2015
  10. 宮田 敏行、加藤 秀樹、藤村 吉博、南学 正臣、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異 補体 52; 71-72, 2015
  11. 永原 靖子、佐藤 由香、鈴木 康弘、加藤 規利、勝野 敬之、尾崎 武徳、小杉 智規、坪井 直毅、水野 正司、丸山 彰一、伊藤 恭彦、松尾 清一. Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例. 補体 52; 84-85, 2015
  12. 大村 拓、渡邊 栄三、大塚 泰史、吉田 瑶子、加藤 秀樹、南学 正臣、織田 成人. 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例 補体 52; 83, 2015
  13. 南学 正臣、吉田 瑶子、加藤 秀樹. TMA HUS と atypical HUS 日本内科学会雑誌 104, 1959-1963, 2015
  14. 木下ゆき子、香美祥二. 腎疾患と補体 血液フロンティア 25; 1307-1314, 2015
  15. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 免疫症候群 (第2版) I (日本臨床社) 445-449, 2015
  16. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑶子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群, 臨床免疫・アレルギー科, in press, 2016
  17. 加藤 秀樹、吉田 瑶子、藤澤 まどか、南学 正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ, in press, 2016
  18. 小丸 陽平、加藤 秀樹、南学 正臣. 血栓性微小血管症(悪性高血圧、HUS、TTP) 腎と透析診療指針, in press, 2016
  19. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑶子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群. 臨床透析, in press, 2016
  20. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑶子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候

- 群の臨床. 血栓と循環, in press, 2016
21. 加藤秀樹、藤澤まどか. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の最新の話題と今後の展開, 医学のあゆみ, in press, 2016
  22. 菅原有佳、加藤秀樹、南学正臣. 透析患者診療のための診断基準・重症度スコア TTP, HUS, aHUS、臨床透析, in press, 2016
2. 学会発表
1. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則. 「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日、神戸市、兵庫県
  2. 南学正臣. TMA: HUS と atypical HUS. 第 112 回 日本内科学会 教育講演、2015 年 4 月 11 日、京都市、京都府
  3. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Symposium, “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies”, The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka.
  4. 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博. 「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、甲府市、山梨県
  5. 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫. 「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  6. 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久. 「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  7. 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久. 「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  8. 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則. 「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  9. 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井

- 太衛. 「ヒト VWF に存在する AB0(H) 血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
10. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑶子、藤村吉博、緒方奈保子. 「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  11. 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛. 「変異導入組換えポトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 23 日、甲府市、山梨県
  12. 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則. 「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会、2015 年 5 月 29 日、新宿区、東京都
  13. 香美祥二. よくわかるシリーズ 8 TTP/HUS 診断と治療、第 58 回日本腎臓学会総会、2015 年 6 月 6 日、名古屋市、愛知県
  14. 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑶子、藤村吉博. エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会、2015 年 6 月 18-20 日、神戸市、兵庫県
  15. Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. “Hereditary TTP-a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
  16. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. “Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
  17. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and

- 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
18. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. “Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer with special references to von willebrand factor.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
  19. Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. “Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure”, XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada.
  20. 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣. 「日本人の非典型溶血性尿毒症候群患者の遺伝子解析補体系因子とDGKEの遺伝子変異」第52回補体シンポジウム、2015年8月21-22日、名古屋市、愛知県
  21. Miyata T, Fan X, Shirodani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kremer Hovinga J.A, Mansouri Taleghani M, von Krogh A.S, Yoshida Y, Lämmle B, Fujimura Y. “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16-18日、金沢市、石川県
  22. 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊池佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博. 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第2相医師主導治験」第76回日本血液学会学術集会、2014年10月31日-11月2日、大阪市、大阪府
  23. Hayakawa M, Yagi H, Yamaguchi N, Yamashita K, Hayata Y, Abe T, Taniguchi S, Fujimura Y, Matsumoto M. “The changes of von Willebrand factor multimers in patients with aortic stenosis by valve replacement” 第76回日本血液学会学術集会、2014年10月31日-11月2日、大阪市、大阪府
  24. Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. “Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient

- primary acquired TTP” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
25. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S.  
“ Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura ” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
26. 松本雅則. 教育講演、「TMA の診断と治療」第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
27. 松本雅則. シンポジウム「血栓性微小血管症 (TMA) ~ 診断と輸血療法を含めた治療法 ~ 」第 22 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015 年 10 月 23 日、北佐久郡、長野県
28. 香美祥二. 教育講演 aHUS 診療 update、第 37 回日本小児腎不全学会学術集会、2015 年 11 月 26 日、加賀市、石川県
29. 加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断・病態・治療、日本小児血液・がん学会学術集会、シンポジウム、2015 年 11 月 27 日、甲府市、山梨県
30. 加藤秀樹. aHUS の診断 国内の現況、aHUS Forum2015、2015 年 9 月 12、港区、東京都
31. 加藤秀樹. aHUS 診療ガイドラインと registry について、第 14 回日本腎病理協会研究会、特別セミナー、2016 年 1 月 17 日、新宿区、東京都
3. その他
- ・日本腎臓学会と日本小児科学会合同の非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会に参加 ( 第二回 : 2015 年 4 月 23 日、第三回 : 7 月 23 日 )
  - ・非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドの作成を行い、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じてパブリックコメントの募集を開始
  - ・2016 年 2 月に非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドが正式に公表
- H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )  
特になし。

**厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業)  
研究分担者報告書**

本邦の非典型溶血性尿毒症症候群患者における疫学的・遺伝学的解析研究

研究分担者

|      |                |          |        |
|------|----------------|----------|--------|
| 香美祥二 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部 | 小児科学     | 教授     |
| 宮田敏行 | 国立循環器病研究センター   | 脳血管内科    | シニア研究員 |
| 松本雅則 | 奈良県立医科大学       | 輸血部      | 教授     |
| 宮川義隆 | 埼玉医科大学         | 総合診療内科   | 教授     |
| 丸山彰一 | 名古屋大学          | 腎臓内科     | 准教授    |
| 加藤秀樹 | 東京大学医学部附属病院    | 腎臓・内分泌内科 | 助教     |
| 吉田瑶子 | 東京大学医学部附属病院    | 腎臓・内分泌内科 | 研究員    |

研究協力者

|       |              |           |        |
|-------|--------------|-----------|--------|
| 藤村吉博  | 奈良県立医科大学     | 輸血部       | 名誉教授   |
| 碓井知子  | 東京大学         | 保健・健康推進本部 | 助教     |
| 内田裕美子 | 国立循環器病研究センター | 分子病態部     | 非常勤研究員 |

**研究要旨：**非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は血栓性微小血管症（TMA）のうち、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13 活性の著減による血栓性血小板減少性紫斑病、二次性 TMA を除いた補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。本研究班は 2014 年度より、aHUS の全国的な疫学調査ならびに病態解析を開始し、本年度は計 32 例の新規 aHUS 症例を同定した。特筆すべき点は、本邦で初めて妊娠を契機に発症した aHUS 症例を 3 例同定したことである。このことから、本邦においても妊娠が aHUS 発症の 1 つのトリガーとなることが示唆された。施策面においては 2013 年に公表された aHUS 診断基準の改訂を終え、新たに aHUS 診療ガイドの作成を成し得た。本診療ガイドは aHUS の定義をより明確にし、治療に関する事項も内容に取り入れたことから、より実地臨床に貢献できるものとする。

A. 研究目的

血栓性微小血管症（TMA）は、全身の微小血管に血小板血栓が生じることによる血小板減少や、臓器不全（特に腎や脳）

さらには微小血管内の（血小板）血栓に赤血球がぶつかって物理的に破壊されることで生じる溶血性貧血の 3 徴候を示す疾患の総称である。この TMA に分類され



る疾患の 1 つに非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)がある。aHUS は補体活性化の制御異常によって生じる希少疾患であり、特に補体活性化経路の 1 つである第二経路の異常が発症に關与する。これまでに、第二経路に属する補体制御因子である H 因子(CFH)や I 因子(CFI)、CD46(MCP)、トロンボモジュリン(THBD)の遺伝子変異、さらには補体活性化因子である補体成分 C3 や B 因子(CFB)の変異が報告されている。後天性要因として、抗 H 因子自己抗体による aHUS 発症例も報告されており、自己抗体の産生には H 因子關連(CFHR)蛋白質の遺伝子欠損が關与するとされる。また最近では、血小板活性化に必須のアラキドン酸代謝経路シグナルを遮断する diacylglycerol kinase(DGKE)の遺伝子変異が乳幼児 aHUS 患者で同定されるなど、その疾患背景は年々、多様化している。

本研究班は、未だ本邦で十分に解析が成されていない本邦 aHUS 患者の全国調査を目的として、2014 年より、aHUS 患者の集積、診断システムの構築、病態解析を開始した。本年度は前年度に引き続き aHUS 患者の集積・解析を通して、その疫学的・遺伝学的実態を明らかにするとともに、本邦 aHUS 診療の質向上を目的として診断基準の改訂を行った。

## B. 研究方法

1) 患者集積(香美、南学、松本、宮川、加藤)

本研究班は、前年度までの活動を通し

て 106 名の aHUS 患者コホートを樹立した。一連の解析は上記コホートに登録されている患者及び新規 aHUS 症例を対象に実施した。新規症例の集積に際しては、徳島大学、埼玉医科大学を aHUS の診療拠点に据え、各種研究会や学会等で広く啓蒙活動を行った。また奈良県立医科大学は従来、本邦 TMA 解析拠点として機能していることから当該施設が有する TMA コホートより aHUS 患者の発掘を行った。なお、本研究班では TMA から HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、臨床的に補体關連 aHUS が疑われる症例を対象とした。

2) 補体系因子の蛋白質学的解析(丸山、加藤、吉田)

患者血漿を用いた補体系因子の蛋白質学的解析として、羊赤血球を用いた溶血試験と抗 H 因子抗体解析を実施した。抗 H 因子抗体検査には ELISA 法とウェスタンブロット法を用い、抗体陽性が疑われた症例では、ウェスタンブロット法を用いて血漿中の CFHR1~5 蛋白質の発現を解析した。

3) 補体系因子の遺伝学的解析(宮田、内田)

匿名化した患者血球を国立循環器病研究センター研究所に輸送し、既知の原因遺伝子として知られている H 因子、MCP、I 因子、B 因子、C3、THBD、CFHR5 の遺伝子解析をサンガー法にて行った。なお、2 歳未満の aHUS 発症例については、上記因子に加え DGKE についても解析を実施した。一部の症例は、東大医学部ゲノム医学センター協力の下、東大病院において次世

代シーケンサーを使用した whole exome 解析を実施した。

#### 4) 疫学的調査

前年度に引き続き、aHUS の疫学調査に際しては東大病院が共同開発した UHCTAcess (臨床研究用 症例登録割付・データ収集管理システム) を利用して患者の臨床登録を実施した。患者情報の収集に際しては、東大病院より臨床情報を記載する調査票と家系図を各主治医に送付し、臨床項目、臨床経過、薬剤使用状況などの経過を記載の上、返送して頂いた。集積したデータは東大病院において ACRESS への登録作業を行った。

#### 5) 診断基準の改訂

日本腎臓学会、日本小児科学会合同の aHUS 診断基準改訂委員会に当研究班のメンバーである南学、香美、宮川、丸山、加藤、吉田が参加した。計 3 回 (2014 年 10 月 8 日、2015 年 4 月 23 日、7 月 25 日) の会議を経て、あらたに aHUS 診療ガイドの作成を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学、名古屋大学における臨床研究、疫学研究倫理委員会と、東京大学、名古屋大学、国立循環器病研究センターのヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。解析に際して本人・家族の同意が得られた場合は東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。東大病院の受診が困難な症例については、解析依頼

施設の倫理委員会の承認、患者の同意を得たうえで解析を実施した。

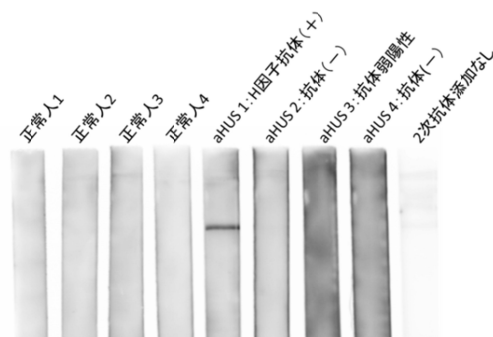
### C. 研究結果

#### 1) aHUS 患者の集積

2015 年 4 月～2015 年 12 月末までの間に 59 件の解析依頼を受けた。そのうち、臨床的に aHUS が強く疑われた症例は 32 例であった。以下に 32 例 aHUS 疑診例の蛋白質学的・遺伝学的解析の結果を報告する。

#### 2) 蛋白質学的・遺伝学的解析

溶血試験で溶血度 75%以上を認めた症例は 2 例であり、1 例に CFH 変異を認めた。残りの 1 例は ELISA 法を用いた抗 H 因子抗体解析で低抗体価 (10.5 AU/mL, 同時に検討した正常人の平均値 + 3SD : 2.6 + 2.4 AU/mL) を認めた。しかしながら、抗 H 因子抗体による aHUS 発症例の多くは 3 桁、4 桁の数字の抗体価を示す場合が多いこと、ウェスタンブロット法を用いた解析では抗体を認めなかったことから (図 1)、明らかな抗 H 因子抗体の存在は確認できなかった。なお、本患者の CFHR1~5 蛋白質には欠損を認めなかった。



### 図 1: ウェスタンブロット法を用いた抗 H 因子抗体スクリーニング

精製 H 因子を泳動し、患者及び正常人の血漿を 1 次抗体として添加し、2 次抗体には抗ヒト IgG-HRP 抗体を用いた。抗 H 因子抗体強陽性 (> 250 AU/mL) を示した aHUS1 症例では抗体陽性と考えられるバンドを認めたが、抗体弱陽性( 10.5 AU/mL) を示した aHUS3 症例では抗体陽性と考えられるバンドを認めなかった。

### 3 ) 遺伝子解析結果

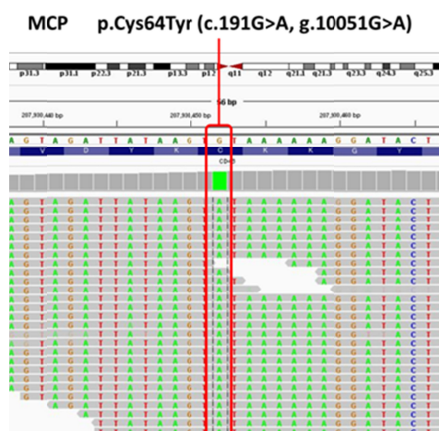
3 例の患者に CFH 変異を、3 例に C3 変異を同定し、遺伝子変異が同定されなかった症例は 15 例であった( 解析実施中の症例 : 10 例 )

CFH 変異について、3 例の患者に 4 変異 : p.F176L, p.D798N, p.R1215Q, p.R1215G を同定した。1 例の患者は p.F176L と p.R1215Q の 2 つの変異を有していた。p.R1215G このうち R1215Q/G は欧米で既に aHUS の原因として報告されている変異であり、過去に本邦 aHUS 患者にも同定されている ( Fan et al. 2013, Yoshida et al. 2015 )。一方、F176L 変異は 1000 ゲノムプロジェクトのデータベースや日本人 1,208 人のエクソン・シーケンスの変異情報を掲載している Human Genetic Variation Database (HGVD) にも登録が無い新規変異であった。一方、D798N 変異は HGVD にのみ登録があり minor allele frequency (MAF) は 0.002 であった。

C3 変異について、p.S562L, p.R1042L, p.I1157T を同定した。R1042L と I1157T

は aHUS の原因変異として既報のものであり、特に I1157T 変異は本邦で比較的好発に認められる変異である。S562L 変異は過去に、我々が有するコホート内の別症例にも同定されているが、HGVD (MAF=0.008) に登録があることから、aHUS 発症との関連性は明らかではなかった。

また次世代シーケンサーを用いた whole exome 解析を aHUS が疑われた 12 例で実施した。whole exome の生データである FASTQ ファイルから変異の検出、コピー数解析方法の立ち上げを行い、サンガー法で認められた変異が whole exome 解析によっても検出できることを確認した。



### 図 2: 次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断の解析結果

24 歳男性、過去に aHUS を 5 回発症しており、兄も 0 歳時に aHUS を発症している。サンガー法を用いた解析結果と同様に whole exome 解析においても、MCP に p.Cys64Tyr 変異を認めた。

### 4 ) 疫学的解析

今回、本邦で初めて妊娠を契機にした aHUS 症例が同定された。妊娠を契機とした aHUS は産後に発症する例が多いとされるが (Fakhouri F et al. JASN, 2010)、今回我々が同定した 3 例も全て産後に TMA を発症していた。

ACReSS を用いた臨床登録に関しては、昨年度解析した症例も含めて現在までに 30 例の正式な登録を終えた。今後は登録症例の詳細な解析を行うとともに、引き続き新規症例の登録を進めていく。

#### 5) 診療ガイドの作成

数回の会議を経て診療ガイド(案)の作成を行った。本診療ガイドと 2013 年に日本腎臓学会と日本小児科学会から公表された aHUS 診断基準の大きな変更点は“aHUS の定義”についてである。2013 年に公表された診断基準では aHUS を TMA から志賀毒素関連 HUS 及び血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を除いた TMA、と定義したのに対し、今回の診療ガイドでは除外診断項目として 2 次性 TMA を追加して、aHUS の定義を“補体系の異常による TMA”とした。このように 2 次性 TMA と aHUS を明確に区別することで、個々の TMA に応じた適切な診断・治療の実施を促すように努めた。

作成した診療ガイドは日本腎臓学会、日本小児科学会を通じて公表し、パブリックコメントの募集を行うとともに、日本血栓止血学会及び日本血液学会にも査読を依頼した。得られたコメントを基に診療ガイドの訂正を終え、2016 年 2 月に正式に公表された。

#### D. 考察

解析依頼症例の病歴を見ると、臨床の現場においては依然として aHUS と 2 次性 TMA の鑑別が困難であることが伺われた。早期診断・治療のためにも将来的には溶血試験に加え、遺伝子変異の種類、有無に関わらず aHUS と他の TMA 疾患鑑別することができる試験の樹立が重要であると考える。

近年、遺伝子変異の解釈に関しては *in vitro* における発現実験等の機能的な解析による検証、データベースの活用など様々な側面からの解釈が勧められている。aHUS 症例に見られる変異に関しても病的意義の解釈が困難である場合が多く、慎重に検討する必要があると考える。

#### E. 結論

前年度に引き続き蛋白質学的・遺伝学的解析を通して、本邦 aHUS 症例の蓄積を成し得た。また本研究班の成果をもとに診療ガイドの作成・公開を成し得たことから、本診療ガイドを通して aHUS の適切な診断・治療の向上が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

(英文)

1. Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T,

- Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y: Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. *Pediatr Nephrol*, 30, 603-608, 2015.
2. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatr Int*, 57, 313-317, 2015.
  3. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama 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*, 10, e0124655, 2015.
  4. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nunoi H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant*, 30, 862-864, 2015.
  5. Miyata T: GWA study for ADAMTS13 activity (Inside Blood). *Blood*, 125, 3833-3834, 2015.
  6. 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*, 114, 862-863, 2015.
  7. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y: A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfus Med Hemotherapy*, 42: 59-63, 2015.
  8. Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y: STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. *Clinical Case Reports*, 3: 208-212, 2015.
  9. Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y: A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. *Br J Haematol*, 171, 355-358, 2015.

10. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheifflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y: Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*, 55, 2321-2330, 2015.
  11. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol*. 65, 302-309, 2015.
  12. Miwa Y, Yazaki S, Iwamoto M, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation*. 99, 702-9, 2015.
  13. 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*. in press.
  14. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following Oxaliplatin-based chemotherapy. *PLoS ONE*, 10, e0143136, 2015.
  15. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. in press.
  16. Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirohani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T. Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol*. in press.
- (和文)
1. 加藤秀樹. 血栓性微小血管症, 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第7版, 200-203, 2015

2. 宮田敏行、瀬谷 司. 「特集 補体のすべて、機能から病態まで、疾患から見た補体の活性化と制御」血液フロンティア 25; 23-32, 2015
3. 吉田瑤子、松本雅則. 「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 56; 185-193, 2015
4. 松本雅則. 「TMA の診断と治療」臨床血液 56; 2092-2099, 2015
5. 松本雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態」診断と治療 16; 223-231, 2015
6. 吉田瑤子、松本雅則. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の分類と治療の進歩. Annual Review 血液 2015 225-231, 2015.
7. 吉田 瑤子、加藤 秀樹、南学 正臣. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第3章)腎臓 診断メモ 血栓性微小血管症 内科 115, 1035, 2015
8. 古瀬 智、加藤 秀樹. TTP/HUS と血液浄化 腎臓内科・泌尿器科 1; 580-584, 2015
9. 前園 知宏、福岡 利仁、駒形 嘉紀、要 伸也、有村 義宏、吉田 瑤子、加藤 秀樹、南学 正臣. SLE の長期治療経過中に TMA を発症した一例 日本腎臓学会誌 57; 991, 2015
10. 宮田 敏行、加藤 秀樹、藤村 吉博、南学 正臣、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異 補体 52; 71-72, 2015
11. 永原 靖子、佐藤 由香、鈴木 康弘、加藤 規利、勝野 敬之、尾崎 武徳、小杉 智規、坪井 直毅、水野 正司、丸山 彰一、伊藤 恭彦、松尾 清一. Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例. 補体 52; 84-85, 2015
12. 大村 拓、渡邊 栄三、大塚 泰史、吉田 瑤子、加藤 秀樹、南学 正臣、織田 成人. 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例 補体 52; 83, 2015
13. 南学 正臣、吉田 瑤子、加藤 秀樹. TMA HUS と atypical HUS 日本内科学会雑誌 104, 1959-1963, 2015
14. 木下ゆき子、香美祥二. 腎疾患と補体 血液フロンティア 25; 1307-1314, 2015
15. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 免疫症候群(第2版)I(日本臨床社) 445-449, 2015
16. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群, 臨床免疫・アレルギー科, in press, 2016
17. 加藤 秀樹、吉田 瑤子、藤澤 まどか、南学 正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ, in press, 2016
18. 小丸 陽平、加藤 秀樹、南学 正臣. 血栓性微小血管症(悪性高血圧、HUS、TTP) 腎と透析診療指針, in press, 2016
19. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群. 臨床透析, in press, 2016

20. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群の臨床. 血栓と循環, in press, 2016
21. 加藤秀樹、藤澤まどか. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の最新の話題と今後の展開, 医学のあゆみ, in press, 2016
22. 菅原有佳、加藤秀樹、南学正臣. 透析患者診療のための診断基準・重症度スコア TTP, HUS, aHUS, 臨床透析, in press, 2016

#### 学会発表

1. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則. 「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日、神戸市、兵庫県
2. 南学正臣. TMA: HUS と atypical HUS. 第 112 回 日本内科学会 教育講演、2015 年 4 月 11 日、京都市、京都府
3. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Symposium, “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies”, The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka.
4. 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博. 「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、甲府市、山梨県
5. 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫. 「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
6. 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久. 「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
7. 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久. 「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
8. 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則. 「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県



9. 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛. 「ヒト VWF に存在する AB0(H) 血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
10. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑶子、藤村吉博、緒方奈保子. 「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
11. 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛. 「変異導入組換えポトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 23 日、甲府市、山梨県
12. 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則. 「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会、2015 年 5 月 29 日、新宿区、東京都
13. 香美祥二. よくわかるシリーズ 8 TTP/HUS 診断と治療、第 58 回日本腎臓学会総会、2015 年 6 月 6 日、名古屋市、愛知県
14. 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑶子、藤村吉博. エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会、2015 年 6 月 18-20 日、神戸市、兵庫県
15. Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. “Hereditary TTP-a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
16. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. “Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
17. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration.” XXV Congress of the

- International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting, 2015年6月23日、Toronto/Canada
18. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. “Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer with special references to von willebrand factor.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting, 2015年6月23日、Toronto/Canada
  19. Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. “Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure”, XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada.
  20. 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
  21. Miyata T, Fan X, Shirodani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kremer Hovinga J.A, Mansouri Taleghani M, von Krogh A.S, Yoshida Y, Lämmle B, Fujimura Y. “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
  22. 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊池佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博. 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 2 相医師主導治験」第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市、大阪府
  23. Hayakawa M, Yagi H, Yamaguchi N, Yamashita K, Hayata Y, Abe T, Taniguchi S, Fujimura Y, Matsumoto M. “The changes of von Willebrand factor multimers in patients with aortic stenosis by valve replacement” 第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市、大阪府
  24. Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. “Characteristics and

- outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
25. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S.  
 “ Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura ” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
26. 松本雅則. 教育講演、「TMA の診断と治療」第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
27. 松本雅則. シンポジウム「血栓性微小血管症 (TMA ) ~ 診断と輸血療法を含めた治療法 ~ 」第 22 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015 年 10 月 23 日、北佐久郡、長野県
28. 香美祥二. 教育講演 aHUS 診療 update、第 37 回日本小児腎不全学会学術集会、2015 年 11 月 26 日、加賀市、石川県
29. 加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断・病態・治療、日本小児血液・がん学会学術集会、シンポジウム、2015 年 11 月 27 日、甲府市、山梨県
30. 加藤秀樹. aHUS の診断 国内の現況、aHUS Forum2015、2015 年 9 月 12 日、港区、東京都
31. 加藤秀樹. aHUS 診療ガイドラインと registry について、第 14 回日本腎病理協会研究会、特別セミナー、2016 年 1 月 17 日、新宿区、東京都
3. その他
- ・日本腎臓学会と日本小児科学会合同の非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会に参加 ( 第二回 : 2015 年 4 月 23 日、第三回 : 7 月 23 日 )
  - ・非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドの作成を行い、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じてパブリックコメントの募集を開始
  - ・2016 年 2 月に非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドが正式に公表
- H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )
- 特になし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                         | 巻号      | ページ       | 出版年  |
|---|--|------------------------------|---------|-----------|------|
| Miyata T  | GWA study for ADAMTS13 activity  | Blood                        | 125(25) | 3833-3834 | 2015 |
| Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y  | Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with <i>DGKE</i> genetic mutations.  | Thromb Haemost               | 114(4)  | 862-863   | 2015 |
| Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y                                | A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful delivery.        | Transfus Med and Hemotherapy | 42(1)   | 59-63     | 2015 |
| Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y | STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. | Clin Case Reports            | 3(4)    | 208-212   | 2015 |
| Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y   | A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser.  | Br J Haematol                | 171(4)  | 655-658   | 2015 |

|   |  |                  |          |           |      |
|---|--|------------------|----------|-----------|------|
| Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y  | Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. | Transfusion      | 55(10)   | 2321-2330 | 2015 |
| 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 | in press |           |      |
| Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y.   | Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy.  | Mol Immunol      | 65(2)    | 302-309   | 2015 |
| Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y  | von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following oxaliplatin-based chemotherapy.   | PLoS ONE         | 10(11)   | e0143136  | 2015 |
| Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. | Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy.  | Int J Hematol    | 102(6)   | 654-661   | 2015 |

|  |   |                  |          |  |  |
|--|---|------------------|----------|--|--|
| Fan X,<br>Kremer Hovinga JA,<br>Shirota-Ikejima H,<br>Eura Y, Hirai H,<br>Honda S, Kokame K,<br>Taleghani MM,<br>von Krogh AS,<br>Yoshida Y, Fujimura<br>Y, Lämmle B, Miyata<br>T. | Genetic variations<br>in complement<br>factors in patients<br>with congenital<br>thrombotic<br>thrombocytopenic<br>purpura with renal<br>insufficiency. | Int J<br>Hematol | in press |  |  |
|--|---|------------------|----------|--|--|

その他、平成28年2月に日本腎臓学会と日本小児科学会より正式に公表された「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド」を添付