

## 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド

### 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会

委員長 香美祥二 徳島大学小児科

副委員長 岡田浩一 埼玉医科大学腎臓内科

### 日本腎臓学会

南学正臣 東京大学腎臓・内分泌内科

要 伸也 杏林大学医学部第一内科

丸山彰一 名古屋大学腎臓内科

安田 隆 吉祥寺あさひ病院

加藤秀樹 東京大学腎臓・内分泌内科

吉田瑠子 東京大学腎臓・内分泌内科

### 日本小児科学会

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

芦田 明 大阪医科大学小児科

幡谷浩史 都立小児総合医療センター総合診療科

日高義彦 信州大学小児科

澤井俊宏 滋賀医科大学小児科

伊藤秀一 横浜市立大学 小児科

藤丸季可 大阪市立総合医療センター小児総合診療科

### 外部委員

藤村吉博 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

宮川義隆 埼玉医科大学 総合診療内科

## 1. はじめに

血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）は微小血管症性溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia、MAHA）、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器機能障害を 3 主徴とする病態である。代表的疾患として溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome: HUS）と血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP）が挙げられる。以前は臨床的に消費性の血小板減少症、微小血管での溶血性貧血、急性腎障害の 3 徴を呈する疾患を HUS、さらに発熱、動揺性精神神経障害を加えた 5 徴を示す疾患を TTP と診断していたが、両者は臨床症状のみでは鑑別しえないことが多かった。近年両者の病態が解明され、志賀毒素を産生する病原性大腸菌（Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC）によるものを STEC-HUS、ADAMTS13（a disintegrin-like and

metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 酵素活性が 10%未満に著減するものを TTP と診断する。

HUS 症状を呈する患者の約 90%は血性下痢を伴う STEC 感染によるものであるが、残りの約 10%は下痢を伴わず、志賀毒素も検出されないことから、かつては D (diarrhea) (-) HUS と呼ばれた。また 1975 年には家族性の HUS も報告され<sup>1)</sup>、これらの STEC 感染を伴わない HUS や家族性の HUS は、非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS、aHUS) と呼ばれるようになった。1981 年には、兄弟で補体関連因子の一種である H 因子 (complement factor H、CFH) の蛋白量の減少を示し HUS を呈する例が報告され、劣性遺伝を示すことから遺伝性の HUS の存在が示唆された<sup>2)</sup>。その後、1998 年に Warwicker らの連鎖解析により CFH の遺伝子異常が示され、これが最初の aHUS 遺伝子異常の報告となった<sup>3)</sup>。その後、C3 や B 因子 (complement factor B、CFB)、I 因子 (complement factor I、CFI)、CD46 (membrane cofactor protein、MCP)、thrombomodulin (THBD) などの補体関連の遺伝子異常による aHUS、抗 H 因子抗体による aHUS が次々と報告されてきたことから、aHUS は補体関連因子の遺伝子異常による疾患と捉えられるようになった。

本邦では、2008 年に aHUS 患者で初めて CFH の遺伝子異常が報告され<sup>4,5)</sup>、その後、次々と aHUS の症例報告がされた。この様な背景から 2013 年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 (aHUS) 診断基準」を作成した<sup>6,7)</sup>。2013 年の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、aHUS は大きく「TMA から STEC-HUS と TTP を除外した疾患」として定義した。従って 2013 年の診断基準では、aHUS は遺伝性の補体制御異常や抗 H 因子抗体によるもの (補体制御異常による aHUS (狭義の aHUS)) だけでなく、代謝性、感染症、薬剤性、妊娠関連、自己免疫疾患・膠原病関連、骨髄移植・臓器移植関連の aHUS (以後、二次性 TMA (その他の TMA と称される) と定義) を含む「広義の aHUS」として定義された。

しかしながら、

1. 国際的には二次性 TMA は aHUS には含まれない方向であること<sup>8,9)</sup>
  2. 近年、補体関連遺伝子異常だけではなく、凝固系に関連する因子の遺伝子異常も aHUS の原因として判明してきていること
  3. 2013 年には補体制御異常による aHUS が抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤エクリズマブの適応症に追加されたが、適応症ではない二次性 TMA に対して本薬剤の使用が見受けられたこと
  4. 2015 年から非典型溶血性尿毒症症候群が指定難病、小児慢性特定疾病に指定されたが、これは補体制御異常による aHUS を指しており、非典型溶血性尿毒症症候群の定義を見直す必要性が出てきたこと
- などを考慮し、本邦における aHUS 診断基準の改訂を行った。また、本改訂版では診断へのプロセス、血漿治療、エクリズマブの使用法などの項目を加え、あらたに診療ガイドとした。今回の診断基準の改訂、診療ガイドが広く臨床の場において活用されることで、本邦における aHUS 診療の質が向上することを願う。

## 2. TMA と aHUS の定義

TMA はもともと全身諸臓器の微小血管の血栓と、血管内皮障害を呈する病態を総称した病理学的診断名である。これは 1) 微小血管症性溶血性貧血、2) 消費性血小板減少、3) 微小血管内血小板血栓による臓器機能障害を特徴とする病態で、臨床的には破碎赤血球、血小板減少、血栓による臓器機能障害を特徴

とする。TMA の病態を示す代表疾患として、TTP、STEC-HUS、補体関連 aHUS、二次性 TMA 疾患が含まれる。TMA の種類により血栓による障害が起きやすい臓器は異なるが STEC-HUS と aHUS は特に腎障害が多い。

aHUS をはじめ、TMA に含まれる疾患の分類に関して、いまだに国際的統一分類がない。2013 年に日本腎臓学会と日本小児科学会から「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診断基準」が公表され、aHUS は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を 3 徴とし、志賀毒素に関連するものでないこと、TTP でない疾患であると定義された<sup>6, 7)</sup> (図 1)。

2014 年の Scully らの expert opinion では、aHUS と診断するための除外疾患として、STEC-HUS、TTP の他に、二次性の原因 (薬剤性、感染、移植後、コバラミン欠損、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、強皮症など) による TMA を挙げており、これらを除いたものを aHUS と定義している<sup>10)</sup>。また 2014 年の George らによる TMA の総説では、aHUS の atypical という用語は歴史的に HUS や TTP に対する用語として用いられたが、aHUS の原因がはっきりしてきたことから aHUS という用語は使用せずに、すべてを TMA と総称し TMA を 9 つに分類することが提唱された。さらに、これまで補体関連 aHUS に分類されていた疾患を、補体関連 TMA と凝固関連 TMA に分類した<sup>11)</sup>。しかしながら、George らの分類では遺伝子異常の見つからない患者は補体関連 TMA や凝固関連 TMA に分類できないこと、TMA を呈する疾患全てを TMA とする名称も世界的に浸透しているわけではないこと、また aHUS という病名は本邦で広く使用されていることから、本診断基準改訂版ではこの分類は採用しないこととした。

今回の aHUS 診療ガイドでは、2013 年の本邦の診断基準における先天性、および後天性の補体制御異常による aHUS のみを「aHUS」または「補体関連 HUS」と定義し、TMA の原因となる他の病態による TMA を「二次性 TMA (その他の TMA)」と定義した (図 1)<sup>9, 10, 12)</sup>。

すなわち、本診断基準改訂版での aHUS は、

(1) 先天性の補体関連遺伝子異常として、2015 年現在で判明している CFH、CFI、CD46 (MCP)、C3、CFB、THBD、diacylglycerol kinase  $\epsilon$  (DGKE) (DGKE は補体系との関連がはっきりしておらず、aHUS に含めない論文もあるが、本診療ガイドでは含めた) の 7 遺伝子異常例 (plasminogen (PLG) 遺伝子変異の報告もあるが今後の検証が必要である)

(2) 後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例

(3) TMA を呈し STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的で、上記既知の原因遺伝子異常は認められないが臨床的に aHUS が疑われる例

である。なお、TMA を来した病因が明らかな TMA は、病因 (原疾患名) と TMA を併記する (例えば肺炎球菌による TMA など)。

図 1 日本腎臓学会と日本小児科学会による 2013 年診断基準と、本診療ガイドの aHUS 定義の違い

| TMA             |              |     |         |                 |    |    |    |       |
|-----------------|--------------|-----|---------|-----------------|----|----|----|-------|
| 2013年<br>本邦診断基準 | STEC-<br>HUS | TTP | aHUS    |                 |    |    |    |       |
|                 |              |     | 補体制御異常  | 代謝関連            | 薬剤 | 感染 | 妊娠 | 疾患 移植 |
| 2015年<br>本診療ガイド | STEC-<br>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 移植 |

### 3. 疫学

正確な発症数は不明であるが、海外からの報告では、aHUS は毎年成人 100 万人あたり 2 人、小児では 100 万人あたり 3.3 人発症すると報告されており<sup>13)</sup>、18 歳未満の発症が約 40%とされる<sup>12, 14)</sup>。なお、英国の前向き研究では、約 1 年間の観察で人口 100 万人あたり 0.4 人の発症との報告もある<sup>15)</sup>。近年、本邦においても様々な遺伝子異常による aHUS が報告されているが、全国での発症数、原因遺伝子の頻度、予後に関しては不明である。本邦では 2015 年度現在で 100～200 例前後が aHUS と診断されていると推定される。

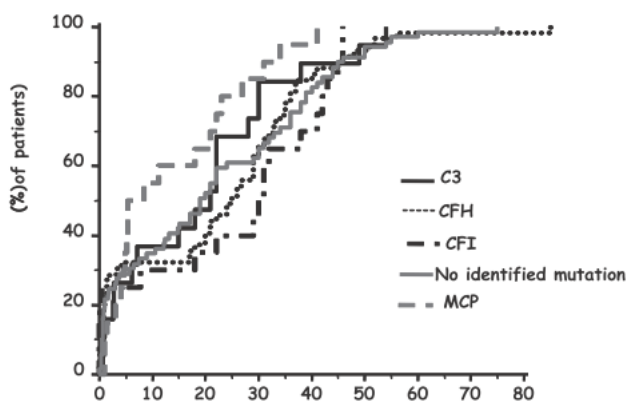


図 2 aHUS の発症年齢 (文献<sup>14)</sup>より)

### 4. 病因・病態

補体関連 aHUS は、補体活性化経路の 1 つである第二経路の異常活性化により発症する。第二経路において、C3 が C3a と C3b に分解されると、生じた C3b が微生物などの細胞膜表面に結合し、B 因子や D 因子等と反応して C3 転換酵素 (C3bBb) を形成する。この C3 転換酵素は、さらに C3 を C3a と C3b に分解し、生じた C3b と結合して C5 転換酵素 (C3bBbC3b) となる。C5 転換酵素は C5 を C5a と C5b に分解し、生じた C5b が C6-C9 と順次反応することで膜侵襲複合体 (membrane attack complex、MAC) となり、病原体の溶菌・細胞膜融解を引き起こす。

C3 の分解反応により生じた C3b は、病原体だけでなく自己の細胞膜上にも結合しうる。C3b の自己細胞への結合は有害であるため、自己細胞上では H 因子、CD46、THBD などの制御因子を補助因子として、I 因子による C3b の速やかな分解・不活化が促され、補体による細胞傷害から自己細胞を保護している (図 3)。

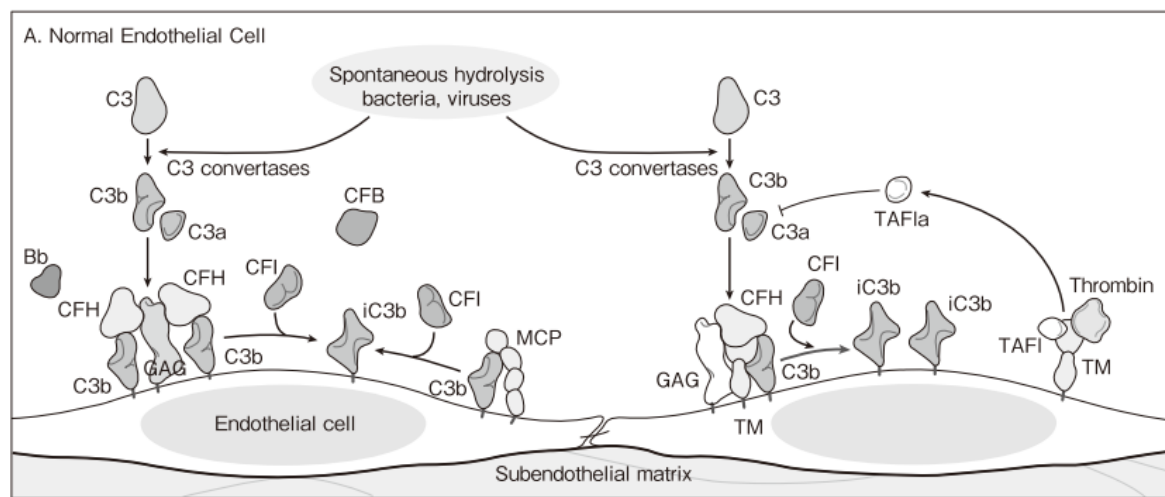


図3 補体と血管内皮細胞の模式図（文献<sup>16)</sup>より）

aHUS は、抑制因子の機能喪失変異と、活性化因子の機能獲得変異に分けられる。抑制因子の機能喪失変異の例として、CFH、CFI、CD46、THBD の変異、または抗 H 因子抗体の出現による H 因子の機能低下が挙げられ、抑制機能の低下により補体系が過剰に活性化されることで aHUS が発症すると考えられる。活性化因子の機能獲得変異の例としては、CFB、C3 の変異が挙げられ、いずれも第二経路の過剰な活性化により血管内皮細胞や血小板表面の活性化をもたらし、aHUS を発症すると考えられる。

aHUS 患者の約 10～20%で H 因子に対する自己抗体の存在が知られており<sup>17)</sup>、この抗体は H 因子の C 末端にあるドメインを認識し、H 因子の自己細胞膜表面への結合を阻害することで、H 因子による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（欠損）が関与していることが判明しており、特に CFHR3-CFHR1 が欠損している人に多いとされる。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。

近年、TMA 患者で THBD、DGKE、PLG などの凝固系の制御に関連する因子の異常が報告されているが<sup>18, 19)</sup>、TMA の発症機序に関してはまだ詳細が分かっておらず、純粋に凝固系異常による TMA なのか、補体系を介した TMA なのかは明確ではない。THBD は、本来は凝固関連因子であるが、C3b や H 因子に結合し、C3b の不活化を促進させることが報告されている。THBD、DGKE、PLG を凝固関連 TMA と呼ぶ分類も提唱されているが<sup>11, 20)</sup>、本診療ガイドでは THBD と DGKE、（および PLG）を aHUS に含めて解説している。

## 5. 診断

### 5-1. 症状

特発的に発症する場合や、感染などを契機に発症することが多いとされる<sup>21)</sup>。STEC-HUS と同様に、溶血性貧血、血小板減少、腎不全による症状を認めることが多い。これ以外に中枢神経症状、心不全、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器症状を呈することがある。aHUS でも虚血性腸炎などの消化器症状を呈する例や、STEC 以外の細菌やウイルスなどによる消化器感染を契機に aHUS を発症する例もあり、下痢を呈していても aHUS が否定されるわけではないので注意を要する<sup>21)</sup>。

## 5-2. 臨床的診断基準

下記の三徴候を認める TMA のうち STEC-HUS、TTP、二次性 TMA（代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後などによる TMA）を除いたものが臨床的 aHUS である。必ずしも三徴候を認めないこともある。

（1）微小血管症性溶血性貧血；ヘモグロビン（Hb） 10g/dl 未満  
血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。なお、破碎赤血球を検出しない場合もある。

（2）血小板減少；血小板（platelets、PLT） 15 万/ $\mu$ l 未満<sup>12)</sup>

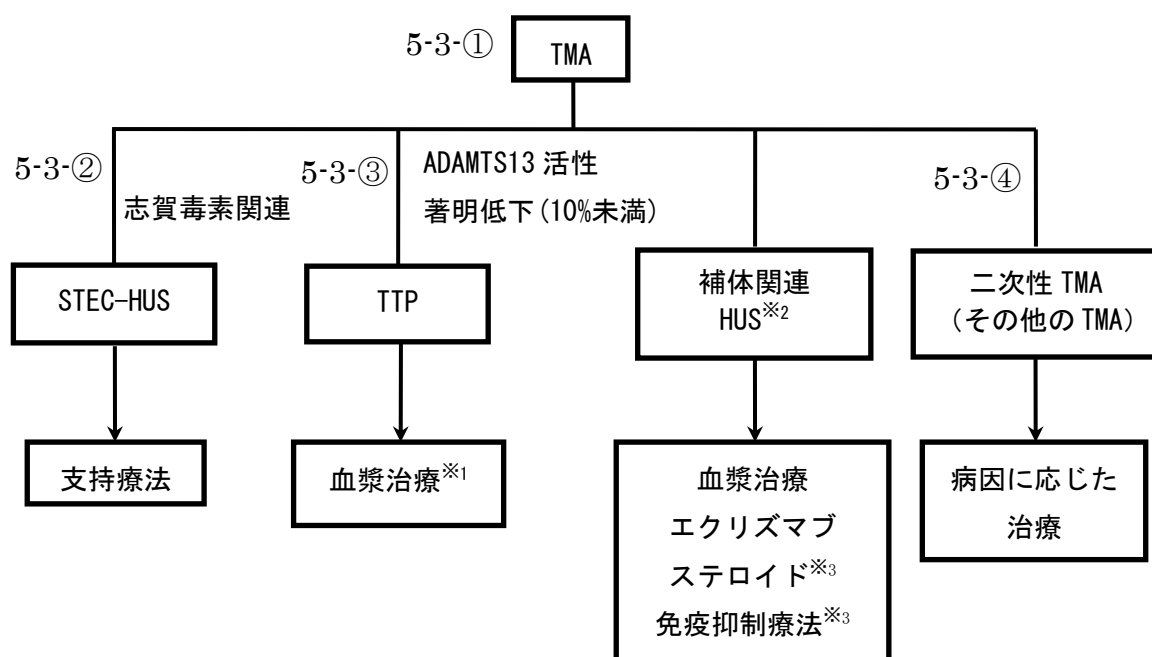
（3）急性腎障害（acute kidney injury、AKI）；小児例では年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍以上（血清クレアチニンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる）。成人例では AKI の診断基準を用いる。

## 5-3. 鑑別診断

TMA の患者を診た際には、まず STEC-HUS や TTP の除外診断を行い、さらに TMA を来す基礎疾患を有する二次性 TMA の除外を行った患者が、臨床的に aHUS と診断される<sup>10, 20)</sup>。家族歴を聴取し、aHUS と診断された者、aHUS の認知度が低かった時代に HUS や TTP と診断された者、原因不明の腎不全を呈する者、TMA を再発する者などが家族にいる場合には aHUS を強く疑う。なお、aHUS 原因遺伝子異常があっても発症するのは全体で 50%程度とされており、家族歴がはっきりしない例も多い。

必要な検査は、年齢などにより異なるが一般に下記の検査を行う（図 4）。

図 4. TMA 鑑別と治療のフローチャート



※1 血漿輸注、血漿交換

※2 本診断ガイドによる aHUS には、THBD、DGKE 異常によるものを含む

※3 抗 H 因子抗体陽性例では考慮される

#### ① TMA の診断と TMA 類似疾患の鑑別

- ・溶血性貧血の確認と他疾患の鑑別：LDH の上昇、血液像で破碎赤血球の有無、ハプトグロビン著減の確認、またクームス試験により自己免疫性溶血性貧血を鑑別する。
- ・急性腎障害を来す他の疾患の鑑別
- ・播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation、DIC）の鑑別：PT、APTT、FDP、D ダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DIC の診断基準などを用いて鑑別する。通常、DIC は敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患の元で発症する。
- ・悪性貧血の鑑別：悪性貧血はまれに TMA の様な所見を呈することが報告されており<sup>22)</sup>、ビタミン B12、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。
- ・ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia、HIT）の鑑別

#### ② STEC-HUS の鑑別

便培養検査、便中の志賀毒素直接検出法、抗 lipopolysaccharide (LPS) -IgM 抗体などが、STEC 感染を証明するのに有用である。STEC-HUS では血便を約 8 割で認め、血液成分が多い重度の血便を伴い、超音波検査では上行結腸壁の著明な肥厚とエコー輝度の上昇が特徴的で、回盲部から肛門側まで肥厚し、重症例では大腸全体に及ぶことも多い。小児では、STEC-HUS が TMA 全体の約 90%を占めることから、生後 6 か月以降で、重度の血便を主体とした典型的な消化器症状を伴う症例では、最初に考えるべきである。詳細は、HUS ガイドライン(<http://www.jsn.or.jp/academicinfo/report/hus2013book.pdf>)などを参照。

### ③ TTP の鑑別

ADAMTS13 活性が 10%未満で ADMAMTS13 に対する中和抗体（インヒビター）が陽性であれば、後天性 TTP と診断する。ADAMTS13 活性が 10%未満で同インヒビターが陰性の場合、先天性 TTP を疑う<sup>23)</sup>。先天性 TTP の確定診断には、ADAMTS13 遺伝子解析が必要となる。TTP 以外の aHUS、HUS、二次性 TMA などでも ADAMTS13 活性の軽度低下が認められることがあるが、一般的に活性は 20%以上である<sup>24)</sup>。

### ④ 二次性 TMA の鑑別

- ・コバラミン代謝異常症（特に生後 6 か月未満で考慮）：生後 1 年以内に、哺乳不良、嘔吐、成長発育不良、活気低下、筋緊張低下、痙攣などを契機に発見される例が多いが、近年、成人例の発症例も報告されている。血漿ホモシチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸などを測定する<sup>25)</sup>。

- ・自己免疫疾患・膠原病：全身性エリテマトーデス、強皮症クリーゼ、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎：これらの疾患は TMA を呈することがあるため、必要に応じて以下の検査を提出する。

抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 DNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、C3、C4、CH50、IgG、IgA、IgM、Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA、抗好中球細胞質抗体) など。

- ・加速型一悪性高血圧：ただし、aHUS でも高血圧を呈することが多いので鑑別には注意が必要である。
- ・悪性腫瘍：進行性の悪性腫瘍により TMA を来すことがある。症例報告をまとめたレビューでは、消化器系癌、乳癌、前立腺癌、肺癌などが多く、9 割以上で転移を認める進行性の悪性腫瘍であったとの報告がある<sup>26)</sup>。

- ・感染症：肺炎球菌感染症の中でも、特に侵襲性肺炎球菌感染症が TMA を呈することがあり、小児に認められる。侵襲性肺炎球菌感染症とは、重症肺炎、髄膜炎、菌血症、敗血症、膿胸等を生じる重症肺炎球菌感染症と定義される。国立感染症研究所の報告では 5 歳未満では本邦で年間 300 例程度の報告がある。TMA 発症は乳幼児が主であり、0.6%程度が TMA を発症するとされる<sup>27,28)</sup>。肺炎球菌が産生するニューラミニダーゼによって露出する Thomsen-Friedenreich (T) 抗原に対する抗 T-IgM 抗体が血漿中に存在するため、血漿投与により病状が悪化する可能性がある。直接 Coombs 試験が約 90%の症例で陽性を示す<sup>29)</sup>。新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法や血漿輸注等の血漿治療や非洗浄血液製剤の投与は行わない。

その他、HIV、インフルエンザ A ウイルス H1N1 亜系、C 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス感染症、百日咳、水痘、重症溶連菌感染症などが TMA を起こすことが報告されている<sup>21,30,31)</sup>。ただし、インフルエンザウイルスなどの感染を契機として aHUS が発症する例もあるので注意が必要である<sup>32)</sup>。

- ・妊娠関連の HELLP 症候群、子癇：HELLP 症候群（妊娠高血圧症に合併する溶血性貧血、肝障害、血小板減少）、子癇（妊娠中の高血圧症とけいれん）は、分娩により速やかに軽快する。ただし、TTP や aHUS でも妊娠を契機に発症する例が報告されており、特に aHUS 患者では分娩後の発症も多いと報告されるが HELLP 症候群における割合は不明であり、今後の検討課題である<sup>33)</sup>。

- ・薬剤性 TMA：抗悪性腫瘍薬、抗血小板剤、免疫抑制剤などが原因となり、TMA を発症することがある（表 1）<sup>34)</sup>。可能であれば被偽薬を減量・中止する。

- ・急性膵炎：急性膵炎の経過中に TMA を呈することがある<sup>35)</sup>。血漿交換が有効との報告がある<sup>36)</sup>。

- ・造血幹細胞・臓器移植後 TMA：造血幹細胞移植後の TMA が特によく知られている。ADAMTS13 活性は 10%



未満には著減せず、血漿交換の有効性は低い。一般的には免疫抑制作用を持つカルシニューリン阻害薬の中止、または減量を行う<sup>37)</sup>。造血幹細胞移植後の TMA 発症に CFHR3-CFHR1 領域の遺伝子欠損、抗 CFH 抗体を高率に認めたとの報告があるが、今後の検証が必要な課題である<sup>38)</sup>。

腎移植後に発症する TMA は、原疾患が aHUS で腎不全に陥った症例の aHUS の再発、腎移植後に新規で発症した aHUS、臓器移植に伴う移植後 TMA が疑われる<sup>34)</sup>。aHUS 患者に腎移植を行った場合、TMA の再発と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、エクリズマブ使用後、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、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 *CHFR1* 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い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 | 基礎値の 2.0-2.9 倍                                                            | 12 時間以上で<0.5ml/kg/時                      |
| 病期 3 | 基礎値の 3 倍<br>または血清クレアチニン≥<br>4.0mg/dl の増加<br>または腎代替療法の開始<br>または、18 歳未満の患者で | 24 時間以上で<0.3ml/kg/時<br>または<br>12 時間以上の無尿 |

|  |                                       |  |
|--|---------------------------------------|--|
|  | はeGFR<35ml/min/1.73m <sup>2</sup> の低下 |  |
|--|---------------------------------------|--|

基礎値の実測値がない場合は予測される基礎値で判定

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<br>欧米（本邦）            | 血漿交換の<br>短期的効果 | 血漿交換の<br>長期的効果  | 腎移植後の<br>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%<br>(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 因子抗体の出現              | 6%<br>(13%)             | 寛解率 70%        | 腎不全 30～40%      | 再発率 20%      |
| CD46、MCP    | 血管内皮表面の発現低下、補体制御機能低下     | 10～15%<br>(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%<br>(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%<br>(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%<br>(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%<br>(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%？<br>(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.