非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）

宮川義隆*

Current review of aHUS

Yoshitaka MIYAKAWA

要約：非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、補体が異常に活性化して発症する血栓性微小血管障害症（TMA）である。非免疫性の溶血性貧血、血小板減少、腎不全を特徴とする。1970年代に補体C3が低下する溶血性尿毒症症候群（HUS）の一種と報告され、1990年代は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の亜型と見なされていた。小児に多いHUSの9割が自然軽快するのに対し、aHUSは血漿交換療法を行っても発症から1年後には約2割が死亡、約5割が慢性腎不全に至る難治性疾患として知られていた。2000年代にaHUSの病態解明が進み、複数の補体制御因子に遺伝子異常があることが判明した。さらに、aHUSに対する初めての治療薬として補体C5に対する抗体医薬エクリズマブが承認され、治療法が大きく進歩した。aHUSは希少疾病であるが故に、医療者の経験と情報が不足しており、医療現場ではTTPとaHUSとの鑑別診断に苦慮することも多い。本稿ではaHUSの診断と治療について、最新の知見をもとに解説する。

Key words: aHUS, eculizumab, TMA, complements

1. はじめに

約10年前まで血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）と非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、血栓性微小血管障害症（TMA）という共通の病理組織像をもつことから、TTP/HUSというひとつの疾患群として扱われていた。2000年代初めに、TTPの原因がADAMTS13酵素欠損と解明された¹⁾。さらに、aHUSの病因として次々と補体制御因子の遺伝子変異が発見された^{1,2)}。TTPの治療は血漿交換療法に加え、免疫抑制療法として副腎皮質ステロイド、海外では抗体医薬リツキシマブが広く使われている³⁻⁶⁾。一方、aHUSの治療はTTPに準じて血漿交換療法が行われていたが効果に乏しく、約20%が死亡、約50%が末期の腎不全に至り血液透析を導入していた⁷⁾。補体C5に対する抗体医薬エクリズマブが、2011年に米国と欧州、2013年に

本邦でaHUSに承認され、ほぼ全ての患者が血漿交換療法から離脱し、TMAの再燃防止、さらに一部の患者は血液透析から離脱できるようになった。病態の解明と新規治療が臨床の現場に導入されてから日が浅く、aHUSの臨床的診断がTMAのうち、TTPとHUSの除外診断によることから診断に苦慮する場面が多いと推測される。国内外の知見をもとに、適切な診断とエクリズマブの適正使用について解説を行う。

2. 疫学

国内の正確な患者数は不明である。欧州における発症頻度が100万人に約2人であることから^{8,9)}、国内の患者数は約200名と推定される。TTP患者の約半数、HUS患者の約10%に相当する。患者に性差はなく、発症年齢は小児から成人まで幅広い。なお、補体制御因子の遺伝子異常を約50%に認めるが、遺伝子異常をもつ個体の約30%のみ発症することから、遺伝子の複合異常または感染症などの環境因子が発症に必要と考えられている^{1,9,10)}。

*責任者連絡先：

埼玉医科大学総合診療内科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

Tel: 049-276-1111, Fax: 049-276-1667

E-mail: miyakawa@saitama-med.ac.jp

3. 症状

溶血性貧血による息切れと黄疸に加えて、血小板減少による紫斑などの出血症状を認めることがある。病原性大腸菌感染による HUS と異なり、aHUS には原則として血便を認めない。急性腎不全による浮腫、管理が難しい高血圧症、乏尿は特徴的で、血液透析が必要になることが多い。なお、頭痛、意識変容、呼吸器症状、下痢症、腹痛などを伴うこともあり、症状のみで aHUS を TTP と HUS と明確に鑑別するのが難しいことがある^{6, 11, 12)}。

4. 診断

臨床的には、非免疫性溶血性貧血、血小板減少、腎不全の三徴候が必要である^{6, 10, 12)} (図 1)。非免疫性溶血性貧血の診断には、クームス試験が陰性であること、間接ビリルビン優位の黄疸、LDH 高値、

血清ハプトグロビン低値が必要である。また、全例ではないが、破碎赤血球を認めることが多い。播種性血管内凝固症候群(DIC)は APTT と PT が延長し、血清フィブリノーゲンが低下することから、aHUS と鑑別することができる。

TMA のうち、症状が似ている TTP、HUS と aHUS の鑑別診断には注意が必要である¹⁾。主に小児で、病原性大腸菌に汚染された可能性のある肉を食べ、血便と急性腎不全のある患者であれば HUS が強く疑われる。便培養検査で志賀毒素を産生する病原性大腸菌、便中の志賀毒素を簡易キットで検出、あるいは血清中の LPS-IgM 抗体を検出することにより HUS と診断することができる。患者の周辺に同じ食べ物を口にして、血便、血球減少、急性腎不全の患者がいなか問診をすることも重要である。

TTP は溶血性貧血、血小板減少に加えて、発熱、腎障害、動揺する神経症状が古典的な診断法であったが、最近では ADAMTS13 活性の測定が保険適応

図 1 TTP、HUS と aHUS の鑑別診断と治療 (文献 6 を一部改変)
TMA : 血栓性微小血管障害症, リツキシマブは保険適応外 (国内)。

表1 非典型 HUS の診断(英国)

【除外基準】
志賀毒素関連 HUS
二次性の原因
・薬剤
・感染症(HIV, 肺炎球菌)
・移植(造血幹細胞, 肝臓, 肺, 心臓, 腎移植は除く)
・コバラミン欠損症
・全身性エリテマトーデス
・抗リン脂質抗体症候群
・強皮症
・ADAMTS13 抗体陽性, または ADAMTS13 欠損症
【適格基準】(下記的一方または両者を満たす)
血栓性微小血管障害を示す腎生検結果
古典的三徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少症, 腎不全)

外であるが普及し, ADAMTS13 活性 <5% (海外では <10% とする場合もある) をもって TTP と診断できる(図1)¹¹⁾.

したがって, 溶血性貧血, 血小板減少, 腎障害を示す TMA 患者を診療した場合, 病原性大腸菌感染による HUS と, ADAMTS13 活性低下による TTP を除外し, 基礎疾患がなければ aHUS である可能性が高い(図1). aHUS の確定診断のためには, 後述する補体制御因子の遺伝子解析が望ましいが, 遺伝子解析を行える研究施設に限られており, 遺伝子解析の結果を入手するまで数カ月間かかる現状では, 遺伝子解析結果を待たずに臨床経過と手持ちの検査所見から aHUS を早期かつ正確に診断して, 分子標的治療薬エクリズマブを始めることが望ましい.

なお, aHUS の一部では血液中の C3 が低下するが, 全例で低下しないことから確定診断には使えない¹³⁾. 血液と尿中の膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC) の測定, または *in vitro* で血管内皮に結合する補体の観察が aHUS の診断に有用との報告もあるが, 研究段階に留まる¹⁴⁾.

5. 診断基準の見直し

2013 年に日本腎臓学会と日本小児科学会が, aHUS の診断基準を発表した¹⁵⁾. それによれば, aHUS は HUS と TTP を除外した TMA で, 微小血管症性溶血性貧血, 血小板減少と腎障害を 3 主徴とする疾患

表2 aHUS 以外の TMA をきたす疾患の診断に有用な検査

疾患名	検査法
TTP	ADAMTS13 活性
STEC 陽性 HUS	便培養 大腸菌エンドトキシン抗体(IgM)
抗リン脂質抗体症候群	抗リン脂質抗体
全身性エリテマトーデス	抗 dsDNA 抗体
HIV 感染症	HIV 検査
強皮症	抗核抗体 抗 SCL-70 抗体
コバラミン C 欠損症	血漿ホモシステイン濃度 血漿と尿中のメチルマロン酸濃度

TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病, STEC: 志賀毒素産生大腸菌, HUS: 溶血性尿毒症症候群, HIV: ヒト免疫不全ウイルス

と定義されている. 病因として, 先天性または後天性による補体制御異常に加えて, コバラミン代謝異常, 感染症, 薬剤性(抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬, 抗血小板薬), 妊娠関連(HELLP 症候群, 子癇), 膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE), 抗リン脂質抗体症候群), 骨髄移植・臓器移植を挙げている¹⁵⁾.

数年前まで海外でも, 基礎疾患のある aHUS を二次性 HUS と分類していた時期もあったが^{7, 16)}, 現在では補体異常のある TMA のみを aHUS として扱うのが国際的な流れである^{1, 11)}. 例えば, 造血幹細胞移植後の TMA, SLE に合併した TMA は aHUS ではなく, それぞれ造血幹細胞移植関連 TMA, SLE 関連 TMA と診断する^{1, 6, 12)}.

参考までに, 英国血液学会誌に掲載された診断基準を紹介する⁶⁾. aHUS の診断には, まず病原性大腸菌感染による HUS と, 基礎疾患をもつ TMA を除外する(表1). 具体的には, 薬剤, 感染症, 移植, 膠原病, TTP があれば, aHUS として扱わない(表1)⁶⁾. 次に, 腎生検で TMA に特徴的な病理像を認めるか, 古典的 3 徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少, 腎不全)があれば aHUS と診断する⁶⁾. aHUS 以外の TMA をきたす疾患と鑑別診断に有用な検査項目を表2にまとめた⁶⁾.

6. TTP と aHUS の鑑別診断に有用な ADAMTS13 検査

国内では対外診断薬として未承認であるが、ADAMTS13 検査は TTP と aHUS の鑑別診断に有用である¹¹⁾。血漿交換療法を開始する前の検体で、ADAMTS13 活性 <5% (海外では <10% とする場合がある) であれば TTP と診断する (図 1)。TTP のうち、ADAMTS13 インヒビターが陽性であれば後天性 TTP である。同インヒビターが陰性であれば、先天性 TTP を念頭に家族歴をよく聴取する。なお、インヒビターが陰性であっても家族歴がない場合、ADAMTS13 活性を抑制しない自己抗体が存在する可能性を否定できない。

aHUS の ADAMTS13 活性は正常、または 30~40% と軽度低下することが多い^{6, 10)}。なお、悪性高血圧、膠原病、臓器移植関連 TMA においても ADAMTS13 活性が軽度低下することから、鑑別診断においては留意する。フランスの TMA センターが 160 名の TMA 患者を調べ、血清クレアチニンが 2.2 mg/dL 以下、血小板数が 3 万/μL 以下、抗核抗体が陽性の場合、ADAMTS13 活性が 5% 以下に低下した TTP である可能性が高いことを報告している (表 3)¹⁷⁾。自施設で ADAMTS13 活性を測定できる医療機関は極めて限られており、外注検査の結果が判明するまで数日かかる現状では、TTP と aHUS を鑑別するのに有用な情報と考えられる。

7. 補体経路と aHUS の病態

aHUS においては、補体経路の異常活性化により血管内皮が損傷され、細血管において血栓症を起こす⁸⁾。aHUS の約 50% に補体制御因子の遺伝子変異、または H 因子に対する自己抗体を認める。補体の活性経路は凝固系のように複雑で、3 つの経路がある (図 2)。古典的経路は抗原抗体反応、レクチン経路は細菌表面にある糖鎖抗原が刺激になり、補体 C4 以下のカスケードが活性化される。aHUS においては、代替経路のみが異常に活性化されるため C4 が低下せず、C3 のみ減少するのが特徴である (図 2)⁸⁾。いずれの経路も最終的に、C5b と C6~C9 から成る MAC を活性化させる。MAC は細菌と細胞の膜に

表 3 各検査値と ADAMTS13 欠損の関連性

	補正 Odds 比	95% 信頼区間	P 値
血清クレアチニン ≤2.26 mg/dL	23.4	8.8–62.5	<.001
血小板数 ≤3 万/μL	9.1	3.4–24.2	<.001
抗核抗体陽性	2.8	1.0–8.0	<.05

穴をあけて傷害する強い作用をもつ。aHUS においては補体経路の異常活性化により生じた MAC が細血管の内皮細胞を傷つけることにより血栓症をきたし、様々な臓器の虚血症状につながる。

補体が異常に活性化すれば臓器障害、反対に活性が低下すれば免疫力の低下につながる。このため、補体経路の恒常性を維持するため活性化または抑制する複数の制御因子がある。自動車でいえば、アクセルとブレーキの關係に相当する。aHUS においては、抑制因子である H 因子、I 因子、MCP、トロンボモジュリンの遺伝子変異と、活性化因子の B 因子と C3 の機能獲得型の遺伝子変異が報告されている (図 2)^{1, 10)}。なお、aHUS の約 1 割は、H 因子に対する自己抗体が原因で発症する^{1, 10)}。

aHUS 研究の第一人者であるイタリアの Marina Noris は、273 名の aHUS 患者の遺伝子解析を行った¹⁸⁾。内訳は、家族性 82 名、孤発例 191 名である。全体の約半数に遺伝子異常を認めた (表 4)¹⁸⁾。このうち、死亡または腎不全への移行率が高い H 因子異常は 24%、I 因子異常は 4% であった¹⁸⁾。一方、予後が良好な MCP 異常は 7%、H 因子自己抗体が陽性の患者は 3% であった¹⁸⁾。このような遺伝子解析の結果は解析を行う対象集団により異なることが多く、本邦では海外と異なり C3 変異が多い²⁾。

8. 古典的治療

aHUS に対する治療は過去 20 年間にわたり、TTP に準じた血漿交換療法が中心であった⁷⁾。予後が良好な MCP 異常と H 因子自己抗体の症例では、血漿交換療法で寛解するが、H 因子変異を含む他の aHUS 症例は血漿交換療法が無効で死亡または、末期の腎不全に移行していた^{7, 16)}。2009 年の英国 aHUS

図2 補体経路の活性化経路と補体制御因子の関係(文献9)
CFH, factor H; CFI, factor I; DAF, decay accelerating factor; MAC, membrane attack complex; MASP, mannan-binding lectin serine protease; MBL, mannose-binding lectin; MCP, membrane cofactor protein; TAFIa, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; THBD, thrombomodulin.

表4 aHUSの補体異常

被験者数 (名)	遺伝子変異							CFH抗体	合計
	CFH	CFI	C3	THBD	MCP	複合異常	その他(CFB, C1-inh, CFP)		
273	65(24%)	10(4%)	12(4%)	13(5%)	18(7%)	9(3%)	4(2%)	8(3%)	139(51%)

ガイドラインでは、血漿療法(血漿交換または血漿輸注)が推奨されていた⁷⁾。なお、同ガイドラインにおいて、H 因子と I 因子変異がある場合、腎移植は TMA 再燃により移植腎を喪失することから推奨されていない⁷⁾。さらに、MCP 異常または H 因子自己抗体陽性例の腎移植の成績がよいことが示されていた⁷⁾。なお、同年イタリアの研究グループから、H 因子または I 因子異常による aHUS に対する肝臓と腎臓の同時移植に関するガイドラインが発表されている¹⁹⁾。腎移植のみでは TMA が再燃するため、H 因子と I 因子を産生する肝臓を同時に移植して TMA 再燃を予防する取り組みである¹⁹⁾。当初、成功例が報告されたが、手術のリスクが高く、現在ではエクリズマブ投与により腎移植後の拒絶を予防できるようになり、肝腎同時移植を行うことはない¹⁰⁾。

9. 初期治療

過去に aHUS と診断されている患者の再燃であれば、エクリズマブから始めてもよいが、初発の場合は血漿交換療法を第一選択とする(図 1)^{6, 10, 12)}。その理由は ADAMTS13 検査の結果が届くまで 3~5 日かかること、血漿交換療法を数日行い、血小板減少と溶血性貧血が著明に改善するのであれば臨床的に TTP と考えられ、血漿交換療法を継続すればよいとされる^{6, 10, 12)}。反対に血漿交換療法を 5 日継続しても TMA が改善せず、急性腎不全が急速に進行して血液透析が導入される場合は aHUS の可能性が高い^{6, 10, 12)}。理論的には腎臓の糸球体が不可逆的に損傷される前にエクリズマブを開始して臓器保護を行いたいところであるが、TTP と aHUS の鑑別診断のためには、ADAMTS13 検査結果が非常に参考になること、後天性 TTP には免疫抑制療法、aHUS にはエクリズマブと両者の治療法が異なるため、初発の場合は血漿交換療法を数日行ってから、次の治療を慎重に検討することが海外でも推奨されている^{6, 10, 12)}。

10. エクリズマブによる治療

エクリズマブは C5 に対する完全ヒト型化抗体である(図 3)。体重 40 kg 以上の成人 aHUS 患者では、1 回 900 mg を週 1 回、4 週間点滴静注する。5 週目

から維持量 1200 mg を隔週で投与する。体重 40 kg 未満であれば添付文書を参考に、用量を調整する。エクリズマブ投与前に、髄膜炎菌ワクチン(保険適応外)の接種を行う。同ワクチンの事前接種が間に合わない場合、髄膜炎菌の感染症を予防するため抗菌薬を投与する。

Legendre らが N Engl J Med 誌に 2013 年に発表した論文は、2 つの第 II 相試験(37 名)から成る²⁰⁾。C08-002 試験は血漿療法が無効な 12 歳以上の aHUS 患者(17 名)を対象にした。エクリズマブ治療の開始 26 週間後に、開始前と比べて血小板が 7.3 万/ μ L 増加した(図 4)²⁰⁾。血小板数の回復は早く、被験者の約半数は 1 週間以内に血小板数が正常化し、治療開始 26 週間後には 87% が正常化した²⁰⁾。なお、血小板数の速やかな回復に比べてゆるやかであるが、eGFR も時間依存的に改善した(図 5)²⁰⁾。透析を必要とした患者 5 名のうち 4 名(80%)が透析を離脱しており²⁰⁾、腎機能回復の観点から少なくとも半年間の治療継続が望ましい。C08-003 試験は血漿交換に依存性の被験者(20 名)を対象に行い、観察期間(26 週)中、80% の患者が TMA イベントフリー(25% 以上の血小板減少、血漿療法と透析開始なし)を達成した²⁰⁾。また、両試験において被験者の QOL の改善を認め、約 60 週(中央値)の治療期間中に死亡と重篤な有害事象を認めなかった²⁰⁾。なお、被験者の約 7 割に補体制御因子の遺伝子変異を認めたが、エクリズマブの有効性との関連はなかった²⁰⁾。

11. エクリズマブの効果発現までの時間

エクリズマブ開始 1 週間で約半数の症例において、血小板数は正常化する²⁰⁾。溶血の抑制と貧血の改善も数週間以内に観察され、血球の回復は速やかである。一方、腎機能障害の回復には、数カ月を要することが多い^{6, 12, 20)}。海外第 II 相試験のデータにあるように半年かけて徐々に腎機能は回復するので、血球の回復が認められる場合、少なくとも半年間は治療を継続するのが望ましい。海外では長期投与試験のデータが学会発表されており、2 年間継続投与した場合でも、eGFR が徐々に回復することが報告されている。

図3 抗体医薬エクリズマブの構造

12. エクリズマブが無効な場合

aHUSの発症から時間が経過して不可逆的に腎臓が障害された場合、エクリズマブの効果による腎機能回復が期待できないことがある。一方、急性期のaHUSにおいて、エクリズマブを6～8週間投与しても溶血性貧血と血小板減少が回復しない場合、aHUSの診断が正しいか再確認することが望ましい¹²⁾。補体制御因子の遺伝子異常は約半数にしか認めない。このため、仮に遺伝性検査をして陰性であってもaHUSを除外することができないので、臨床的な判断が必要である。なお、diacylglycerol kinase epsilon (DGKE)変異でもaHUSと同じ臨床像を示すが、この場合は補体系に異常がないので、エクリズマブは無効である^{6, 12)}。

13. エクリズマブを中止できるか？

aHUSに対するエクリズマブの治療効果は高い

図4 aHUS患者に対するエクリズマブの第II相臨床試験(海外C08-002試験)(文献20)

4回以上の血漿療法が無効なaHUS患者(12歳以上)17名が対象。エクリズマブ投与1週間後に、53%の患者の血小板数が正常化した。治療開始26週後に、87%の患者の血小板数は正常であった。

が、年間の薬剤費が約6,000万円(成人の場合)と極めて高額であること、免疫力低下による感染症合併

図5 aHUS 患者に対するエクリズマブの第 II 相臨床試験 (海外 C08-002 試験) (文献 20)
 エクリズマブ治療開始 26 週後に、eGFR は 32 mL/min/1.73 m² 改善した。なお、5 名中 4 名 (80%) が透析から離脱した。

懸念があること、さらに点滴のために長期にわたり隔週で通院することは患者の QOL を低下させることもあり、海外ではエクリズマブを安全に中止できるか研究が進められている。

Legendre の第 II 相試験と後ろ向き試験のうち、エクリズマブを中止した 18 名中 5 名 (27%) に TMA が再燃した²⁰⁾。さらに、Ardissino らはエクリズマブで寛解に到達した aHUS 患者のうち、同治療の中止について同意を得られた被験者 10 名について、自宅において簡易尿検査で潜血の有無を確認する方法で慎重に経過を観察した²¹⁾。その結果、6 週間以内に 3 名 (33%) が再発したが、治療再開により完全に病勢を抑えられたことを報告した²¹⁾。言い方を変えれば、エクリズマブを中止しても約 70% は再燃がないことになる。現時点で安全にエクリズマブを中止できる方法は確立していないが、予後が良好な MCP 異常と H 因子に対する自己抗体陽性例ではエクリズマブを中止できる可能性がある^{6, 11, 12)}。また、再燃を早期に検出できるバイオマーカーが開発されれば、他の遺伝子変異による症例でもエクリズマブを中止できる可能性が将来的に出てくる。

14. 免疫抑制療法

H 因子自己抗体の症例においては、血漿交換療法に免疫抑制療法を組み合わせれば aHUS を管理できる可能性が高い^{10, 12)}。すなわち、自己免疫疾患であるので、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド、リツキシマブの有効性が報告されている¹²⁾。もともと予後が良好な H 因子自己抗体群においては、エクリズマブを選択しない余地があると考えられる。

15. まとめ

aHUS は長い間、TTP または HUS の亜型として扱われてきた。エクリズマブの登場により、aHUS が TTP と HUS と異なる疾患であることが再認識されるようになった。また、aHUS の治療法が従来の血漿交換療法から分子標的治療に変化したのも特筆すべきことである。aHUS の診断は TTP、HUS と基礎疾患をもつ TMA の除外診断によるため、今後は補体の活性化異常を検出して aHUS を確定診断できるバイオマーカーの開発が望まれる。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* **371**: 654–666, 2014.
- 2) 藤村吉博, 吉田瑤子, 範新萍, 宮田敏行：非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). *臨床血液* **53**: 351–359, 2014.
- 3) 宮川義隆：ITP と TTP に対するリツキシマブ. *日本内科学会雑誌* **103**: 1654–1659, 2014.
- 4) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **118**: 1746–1753, 2011.
- 5) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ: Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* **136**: 451–461, 2007.
- 6) Scully M, Goodship T: How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* **164**: 759–766, 2014.
- 7) Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society: Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* **148**: 37–47, 2010.
- 8) Tsai HM: Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* **126**: 200–209, 2013.
- 9) Noris M, Mescia F, Remuzzi G: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* **8**: 622–633, 2012.
- 10) Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S: An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* **33**: 27–45, 2013.
- 11) 宮川義隆：TTP と非典型 HUS の最新治療. *医学のあゆみ* **251**: 149–156, 2014.
- 12) Cataland SR, Wu HM: How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* **123**: 2478–2484, 2014.
- 13) Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM: Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood* **123**: 3733–3738, 2014.
- 14) Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, Tripodo C, Bettoni S, Donadelli R, Valoti E, Tedesco F, Amore A, Coppo R, Ruggerenti P, Gotti E, Remuzzi G: Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* **124**: 1715–1726, 2014.
- 15) 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会：非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. *日本腎臓学会誌* **55**: 91–93, 2013.
- 16) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **158**: 323–335, 2012.
- 17) Coppo P, Schwarzingen M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS ONE* **5**: e10208, 2010.
- 18) 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* **5**: 1844–1859, 2010.
- 19) Saland JM, Ruggerenti P, Remuzzi G; Consensus Study Group: Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* **20**: 940–949, 2009.
- 20) 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, Nürnberger 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* **368**: 2169–2181, 2013.
- 21) Ardisino 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* **64**: 633–637, 2014.