造血幹細胞移植後関連 TMA

林 朋恵*, 森下英理子

Transplantation associated TMA

Tomoe HAYASHI, Eriko MORISHITA

要約：造血幹細胞移植後関連 TMA (transplantation associated TMA; TA-TMA) は移植治療における重篤な合併症の一つであるが、その病態解明は十分とはいえず、未だ確立された治療も存在しない。移植前処置や感染症、GVHD およびそれに伴う高サイトカイン血症、カルシニューリンインヒビターの使用等が契機となって、①消耗性の血小板減少症、②微小血管での溶血性貧血、③微小血管血栓症による臓器障害を認めるが、現在使用されている診断基準も満足いくものとはいえず、TMA と診断できていない症例も数多く存在するものと考えられる。近年、TA-TMA 病態における補体の関与など新たな知見が得られており、病態メカニズムに基づいた治療薬の使用経験も増えつつある。新たに治療薬として期待されている薬剤もふくめ、TA-TMA の診断、治療について概説する。

Key words: thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation, endothelial cell

1. はじめに

1966 年に本邦初の骨髄移植が行われてから約 50 年、今や造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) は一部の施設に限定して行われる特別な医療ではなく、市中病院でも広く行われる日常的な診療行為となった。しかしながら、各種治療薬や補助療法の開発など移植を取り巻く環境が大きく進歩したにもかかわらず、未だ移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) や日和見感染症などをはじめとした多くの合併症の問題があり、移植関連死亡が 10% を下回することは難しい。血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) はこうした移植関連合併症の一つであるが、今なおその病態メカニズムは不明な点も多く決定的な治療法も確立されていない。本稿では HSCT 後関連 TMA (transplantation associated TMA; TA-TMA) の病態および診断、有望視されている治療法について最近の知見も

あわせて概説する。

2. TMA の病態

TMA は、①消耗性の血小板減少症、②微小血管での溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia; MAHA)、③微小血管血栓症による臓器障害を 3 主徴とする臨床病理学的症候群であり、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) や溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) をも包括する疾患概念である。最近の知見により、TTP は von Willebrand 因子 (vWF) 切断酵素である ADAMTS13 活性の著減によっておこることが明らかとなった^{1,2)}。TTP には、先天的に ADAMTS13 遺伝子に異常を認める Upshaw-Schulman 症候群³⁾と ADAMTS13 に対する自己抗体が産生される後天性 TTP がある²⁾が、両疾患とも ADAMTS13 活性が著減することで、血管内皮細胞から放出された超高分子量 vWF 重合体 (UL-VWFM) が切断されずに血液中に蓄積し、微小血管内で生じる高ずり応力下に過剰な血小板凝集、すなわち血栓の形成をきたす。このため後天性 TTP では、① ADAMTS13 に対する自己抗体の除去、② UL-VWFM の除去、

*責任者連絡先：

金沢市立病院 血液内科
〒921-8105 石川県金沢市平和町3丁目7番3号
Tel: 076-245-2600 (代)
E-mail: tomoehayashi1111@gmail.com

③ ADAMTS13 の補充という点からも血漿交換が有効な治療法と考えられる^{4,5)}。一方、TA-TMA では ADAMTS13 活性は著減しないことが知られており⁶⁾、血漿交換の効果があまり期待できない所以と推測される。HUS はそのほとんどが O157:H7 などの志賀毒素産生病原性大腸菌 (shiga toxin-producing *E.coli*; STEC) 感染が原因となって発症するが⁷⁾、近年では STEC-HUS 以外にも Factor H などの補体制御因子の変異による補体経路の過剰な活性化が原因となって起こる非典型 (atypical) HUS (aHUS) が報告され注目されている⁸⁾。aHUS に対する治療としては、補体 C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリツマブの有用性が確立されており⁹⁾、本邦でも 2013 年 9 月、正式に aHUS 治療薬として認可された。

3. TA-TMA の原因およびリスク因子

報告によってかなり異なるが、TA-TMA は移植後約 0.5~63.6% に発症し、その死亡率は 60~90% に及ぶ¹⁰⁾。TA-TMA 発症要因には、移植前処置 (大量化学療法、放射線全身照射) や感染症、GVHD、高サイトカイン血症、カルシニューリンインビター (cyclosporin や tacrolimus) の使用などがあるが、それらすべての病態に共通しているのが血管内皮障害である¹¹⁻¹⁴⁾。血管内皮細胞は vWF やトロンボモジュリン (thrombomodulin; TM), tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI-1), protein S, 血管内皮細胞由来マイクロパーティクル (endothelial cell-derived microparticle; EDMP), prostacyclin (PGI₂), thromboxane A₂ (TXA₂), 一酸化窒素 (NO) など様々な血液凝固関連蛋白や血管作動性物質を産生し、血管内における血液の流動性を維持している。TA-TMA では、障害された血管内皮細胞上を舞台に上記のような液性因子の産生に変化が生じ、血栓が形成されるものと考えられている (図 1)^{15, 16)}。実際、TTP/HUS 症例と比較して TA-TMA 症例では血中 TM レベルが有意に高いことが報告されており、TA-TMA における血管内皮障害の関与を裏付ける根拠となっている¹⁷⁾。その他にも、TA-TMA 症例における血中 fibrinogen, tPA, PAI-1, vWF 抗原, TM, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), EDMP¹⁸⁻²³⁾ の上昇が報告されているが、松本らは

Veno Occlusive Disease (VOD) 発症直前に UL-VWFM が出現する現象を報告しており²⁴⁾、TA-TMA/VOD の発症機序を考える上で非常に興味深い。

TA-TMA 発症のリスク因子としては、女性、人種 (アフリカ系アメリカ人)、急性 GVHD、年齢、重度の肝障害の既往、原疾患の状態 (進行期症例) などに加え、非血縁者間移植、HLA ミスマッチ移植、ブスルファン + TBI レジメンなど移植そのものに関わる要素についても多数報告されている²⁵⁻³⁰⁾。また上述したようにカルシニューリンインビターや sirolimus の使用も TMA 発症の重要なリスク因子である³¹⁾。

4. TA-TMA の臨床像および診断

TA-TMA の臨床像は基本的に他の TMA 病型と同様、MAHA、腎障害、中枢神経障害、虚血性腸炎等の臓器障害に基づいている。具体的には発熱、下痢、下血、中枢神経症状、黄疸、体重増加等に加え、破碎赤血球の増加、LDH 上昇、血小板輸血に反応しない進行性の血小板減少がみられる。TA-TMA 診断における最大の問題点は、TMA を発症する患者群が、TMA そのものの発症リスクでもありかつ TMA との鑑別が重要となる急性 GVHD や血管親和性の高いサイトメガロウイルス (CMV) 感染を併発する可能性が非常に高い集団であるということである。また、移植後であれば前処置を含めた多数の薬剤の影響や造血の不安定さも診断をより複雑にするかもしれない。腎障害や中枢神経症状も様々な要因で起こりうる。病理診断は有用な情報となるが、腸管以外の生検は困難であることが多い。

以上のような背景をふまえ、近年、北米 (BMT-CTN; Bone Marrow Transplant Clinical Trial Network) とヨーロッパ (IWG; International Working Group) のグループからそれぞれ独自の診断基準が発表された^{32, 33)} (表 1)。どちらも溶血性貧血をいかに診断するかにポイントをおいて作成されているが、前者が腎障害や神経学的障害などの臨床症状を重視しているのに対し、後者は微小血管症に伴う血液異常に注目しているという相違点がある。BMT-CTN の基準はより簡便で理解しやすいが、臓器症状が出現している時点ですでに進行期であることが予想され、早期診断・早期治療という点ではやや鈍感といわざる

図1 TA-TMA 発症メカニズム

表1 TA-TMA 診断基準

北米 BMT-CTN 毒性評価委員会	IWG(ヨーロッパ EBMT) (以下5項目をすべて満たす)
1. 破碎赤血球の存在(強拡大1視野2個以上)	1. 末梢血中の破碎赤血球の増加(>4%)
2. LDHの上昇(施設基準値以上)	2. 新規発症で遷延性もしくは進行性の血小板減少症(5万/ μ L未滿あるいは前値と比較して50%以上の低下)
3. 他に説明可能な腎障害または神経学的障害の存在	3. 急速に出現し遷延するLDHの上昇
4. 直接, 間接クームス試験陰性	4. ヘモグロビン値の低下もしくは赤血球輸血の増加
	5. 血清ハプトグロビンの低下

を得ない。また、IWG基準においては破碎赤血球の頻度が4%以上となっているが、病初期には破碎赤血球が目立たない症例もあり、比較的多くのTMA症例が同基準を満たさない可能性がある。実際、HSCT後患者314人を対象とした病理解剖の結果では、約20%もの患者腎にTMAの所見が確認されており³⁴⁾、腎や腸管にTMAの所見が確認されているにもかかわらず臨床的に上記診断基準をみたさない患者がかなりの割合で存在することも報告されている^{35, 36)}。ChoらはBMT-CTNとIWG、両診断基準を組み合わせたより緩やかな基準を用いることによって診断率の向上を図ることを提案しているが^{37, 38)}、今後早期診断、早期治療実現のためにもより精度の高い診断基準の確立が急務と考えられる。近年、LDHの上昇、タンパク尿(尿中蛋白/Cr比)、高血圧がTMAの早期マーカーとして有用であり、>30 mg/dLのタンパク尿、および補体活性化マーカーとしての血清C5b9(膜侵襲複合体)の上昇が予後不良マ

ーカーになり得るとの報告もあり³⁹⁾、今後の検証に期待したい。

5. 治療

現時点でTA-TMAに対して確立された治療法は存在しない。TA-TMAと診断した時点でまず行うべきことはカルシニューリンインヒビターの中止または減量である⁴⁰⁾。前述したように、TA-TMAでは後天性TTPと異なり血漿交換の有効性が低いことが知られているが、Choらは、不可逆的な臓器障害を来す前のより早い段階で診断されたprobable TMA症例に対しカルシニューリンインヒビターの中止に加えて血漿交換、defibrotide(後述)の投与を行った場合、その予後は比較的良好であると報告している³⁸⁾。また、GVHD非合併例ではGVHD合併例と比較して血漿交換の有用性が高いとする報告もあり⁴¹⁾、症例によっては血漿交換の効果が期待できるかもしれ

ない。松本らは早期診断、早期治療の観点からハイリスク患者に対し移植前から FFP を予防投与することで VOD 発症を予防できると報告している²⁴⁾。ADAMTS13 だけでなく正常サイズの VWF を補充するという点でも予防効果が期待できるかもしれない。

血漿交換以外には、defibrotide⁴²⁾、リツキシマブ^{43, 44)}、GVHD 治療薬としてのダクリズマブ⁴⁵⁾、血管内皮細胞障害の改善を目的とした遺伝子組み換え TM 製剤⁴⁶⁾、補体阻害薬であるエクリツマブ⁴⁷⁾等が TMA 治療の候補薬としてあげられる。いずれも、未だエビデンスに乏しい薬剤ではあるが、それぞれ今後の追加検討が期待されている。

6. Defibrotide

Defibrotide は、抗血栓、抗炎症、血栓溶解作用を併せ持つ単鎖デオキシリボ核酸である。Heparin や tPA 等とは異なり血管内皮細胞に特異的に結合するため、全身的な抗凝固作用を有さず、より出血の副作用が少ない安全な薬剤と考えられている⁴⁸⁾。主に肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome; SOS, VOD と同義) においてその有用性が報告されている^{49, 50)}が、その病態の類似性から TA-TMA においても効果が期待される。しかし、SOS 予防薬としても注目されているにもかかわらず未だ本邦での認可がなく、投与には臨床試験への参加あるいは海外からの個人輸入が必要である。

7. リツキシマブ

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫以外にも様々な自己免疫疾患に対してその効果が明らかとなっている薬剤である。近年 ADAMTS13 に対する自己抗体を有する特発性 TTP⁵¹⁾や、補体制御因子である Factor H に対する自己抗体を有する aHUS においてもその有用性が報告された⁵²⁾。

TA-TMA に対しても、リツキシマブ単剤あるいは血漿交換、Defibrotide との併用による治療効果が報告されているが^{43, 44)}、TA-TMA においてリツキシマブがどのように作用しているかは不明な点が多

い。なんらかの免疫調整作用および抗体産生、補体活性化阻害作用が影響していると考えられているが、今後より詳細なメカニズムの解明により TMA 治療薬としての位置づけがより明確になることに期待したい。

8. ダクリズマブ

ダクリズマブは CD25 すなわち IL2 レセプターに対する遺伝子組み換えヒト・マウスキメラ型モノクローナル抗体である。TA-TMA は GVHD との関与が非常に大きいにも関わらず GVHD 予防および治療薬であるカルシニューリンインヒビターの減量、あるいは中止が必要であるというジレンマを有している。GVHD 予防および治療薬としてダクリズマブを用いることで GVHD、TA-TMA 双方への治療効果が期待できるかもしれない。

9. 遺伝子組み換えトロンボモジュリン (rTM)

TM はトロンビンと結合することで抗トロンビン作用を発揮するのみでなく、凝固阻止因子であるプロテイン C 活性化作用、トロンビン活性化線溶阻害因子 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TAFI) 活性化作用、レクチン様ドメインを介した抗炎症作用など多彩な機能を有する抗血栓性蛋白である。rTM は遺伝子組み換え技術を用いて作成された可溶性蛋白であり、TM の主要活性部位を有する細胞外 3 ドメインからなる。本来、DIC 治療薬として認可されている薬剤であるが、rTM は移植後の様々な凝固異常の病態に使用されており、その効果は TMA/SOS のみならず生着症候群や体重増加 (血管透過性亢進) に対しても認められている^{53, 54)}。野村らは、ヘパリンを使用しているにもかかわらず HSCT 後にみられる sE-selectin や sVCAM-1 などの内皮障害マーカーの上昇が、rTM 投与例では全くみられなかったと報告しており⁵⁵⁾、rTM が抗血栓作用のみならず、血管内皮細胞障害へ直接働きかける機序を有していると考えられた。TA-TMA 発症予防薬としても期待される結果である。

10. エクリツマブ

近年, aHUSのみならず, TA-TMAにおいても補体の関与が注目されている。Jodeleらは, 同種移植後TMAを発症した3例すべてに補体制御因子である complement factor H (CFH) に対する自己抗体を認め, またTMAを発症した移植患者6例中5例にCFH related (CFHR) 蛋白1および3の遺伝子欠損が認められることを報告した⁵⁶⁾。エクリツマブは補体C5に対するモノクローナル抗体であり, C5に結合することによりC5aとC5bへの分解を阻害し, C5b-9による細胞膜侵襲作用を抑制する。実際に, 中枢神経症状までみられたTA-TMA症例に対しエクリツマブを投与し非常に良い経過をたどった症例が報告されているが⁴⁷⁾, 本症例ではFHに対する抗体は検出されなかった。非常に高価な薬剤であることもふまえ, 今後, 補体が関与する病態の解明, および同定方法(FH抗体やFHR遺伝子欠損など)の開発が重要になると考えられる。

TA-TMAは病態も複雑であり, 治療標的をしぼることが非常に難しい疾患である。近年明らかとなった様々な知見をもとに早期診断, 早期治療介入を積極的に行うことが重要と考える。

著者全員の利益相反(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) Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lämmle B: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **339**: 1578–1584, 1998.
- 2) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339**: 1585–1594, 1998.
- 3) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD, Ginsburg D, Tsai HM: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **413**: 488–494, 2001.
- 4) Sadler JE: Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **112**: 11–18, 2008.
- 5) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* **325**: 393–397, 1991.
- 6) van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hené RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, Fijnheer R: von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **93**: 3798–3802, 1999.
- 7) Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* **151**: 775–782, 1985.
- 8) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 1676–1687, 2009.
- 9) Nürnberger J, Philipp T, Witke 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* **360**: 542–544, 2009.
- 10) George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* **44**: 294–304, 2004.
- 11) Pettitt AR, Clark RE: Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **14**: 495–504, 1994.
- 12) Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, Mougenot B, Cywiner-Golenzner C, Chatelet FP, Jacomet C, Rondeau E, Rozenbaum W, Sraer JD: Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* **24**: 350–355, 1997.
- 13) Holler E, Kolb HJ, Hiller E, Mraz W, Lehman W, Gleixner B, Seeber C, Jahn U, Gerhartz HH, Brehm G: Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood* **73**: 2018–2024, 1989.
- 14) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* **118**: 1452–1462, 2011.
- 15) Takahashi H, Hanano M, Wada K, Tatewaki W, Niwano H, Tsubouchi J, Nakano M, Nakamura T, Shibata A: Circulating thrombomodulin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* **38**: 174–177, 1991.
- 16) Cohen H, Bull HA, Seddon A, Enayat MS, Hill FG, Woolf N, Machin SJ: Vascular endothelial cell function and ultrastructure in thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* **43**: 207–214, 1989.
- 17) Zeigler ZR, Rosenfeld CS, Andrews DF, Nemunaitis J, Raymond JM, Shaddock RK, Kramer RE, Gryn JF, Rintels PB, Besa EC, George JN: Plasma von Willebrand Factor Antigen (vWF:AG) and thrombomodulin (TM) levels in Adult Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndromes (TTP/HUS) and bone marrow transplant-associated

- ed thrombotic microangiopathy (BMT-TM). *Am J Hematol* **53**: 213–220, 1996.
- 18) Testa S, Manna A, Porcellini A, Maffi F, Morstabilini G, Denti N, Macchi S, Rosti G, Porcellini G, Cassi D, Ferrari L: Increased plasma level of vascular endothelial glycoprotein thrombomodulin as an early indicator of endothelial damage in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **18**: 383–388, 1996.
 - 19) Richard S, Seigneur M, Blann A, Adams R, Renard M, Puntous M, Boiron JM, Amiral J, Reiffers J, Boisseau M: Vascular endothelial lesion in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **18**: 955–959, 1996.
 - 20) Salat C, Holler E, Kolb HJ, Pihusch R, Reinhardt B, Hiller E: Endothelial cell markers in bone marrow transplant recipients with and without acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **19**: 909–914, 1997.
 - 21) Nürnberger W, Michelmann I, Burdach S, Göbel U: Endothelial dysfunction after bone marrow transplantation: increase of soluble thrombomodulin and PAI-1 in patients with multiple transplant-related complications. *Ann Hematol* **76**: 61–65, 1998.
 - 22) Kanamori H, Maruta A, Sasaki S, Yamazaki E, Ueda S, Katoh K, Tamura T, Otsuka-Aoba M, Taguchi J, Harano H, Ogawa K, Mohri H, Okubo T, Matsuzaki M, Watanabe S, Koharazawa H, Fujita H, Kodama F: Diagnostic value of hemostatic parameters in bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* **21**: 705–709, 1998.
 - 23) Nomura S, Ishii K, Kanazawa S, Inami N, Uoshima N, Ishida H, Yoshihara T, Kitayama H, Hayashi K: Significance of elevation in cell-derived microparticles after allogeneic stem cell transplantation: transient elevation of platelet-derived microparticles in TMA/TTP. *Bone Marrow Transplant* **36**: 921–922, 2005.
 - 24) Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y: Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant* **40**: 251–259, 2007.
 - 25) Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, Bertz H, Ljungman P, Spence D, Verdonck LF, Prentice HG, Bosi A, Du Toit CE, Brinch L, Apperley JF; EBMT Chronic Leukaemia Working Party: Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **118**: 1112–1119, 2002.
 - 26) Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe AD, Alessandrino P, Longoni D, Locatelli F, Sangalli H, Rovelli A: Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* **82**: 638–644, 2006.
 - 27) Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN: Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* **27**: 641–646, 2001.
 - 28) Paquette RL, Tran L, Landaw EM: Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* **22**: 351–357, 1998.
 - 29) Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, Busca A, Vassallo E, Bonanomi S, Lanino E, Dini G, Varotto S, Messina C, Miniero R, Valsecchi MG, Balduzzi A: Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **26**: 1005–1009, 2000.
 - 30) Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci* **27**: 3–12, 2002.
 - 31) Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, Vázquez L, Cabrero-Calvo M, Pérez-López R, Díez-Campelo M, Sánchez-Guijo F, Pérez-López E, Guerrero C, Alberca I, Del Cañizo MC, Pérez-Simón JA, González-Porras JR, Caballero D: Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant* **49**: 684–690, 2014.
 - 32) Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giralt S: Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **11**: 571–575, 2005.
 - 33) Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake JL, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* **92**: 95–100, 2007.
 - 34) Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR: Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**: 345–353, 2009.
 - 35) Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG: Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation* **85**: 22–28, 2008.
 - 36) El-Seisi S, Gupta R, Clase CM, Forrest DL, Milandinovic M, Couban S: Renal pathology at autopsy in patients who died after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **9**: 683–688, 2003.
 - 37) Cho BS, Min CK, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Cho SG, Kim Y, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC: Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **41**: 813–820, 2008.

- 38) Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Park CW: Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* **90**: 918–926, 2010.
- 39) Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, Myers K, Grimley M, Bleesing J, El-Bietar J, Wallace G, Chima RS, Paff Z, Laskin BL: Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* **124**: 645–653, 2014.
- 40) 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.
- 41) Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Durrant S: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant* **45**: 699–704, 2010.
- 42) Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, Balduzzi A: Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **29**: 542–543, 2002.
- 43) Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N: Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* **41**: 1063–1065, 2008.
- 44) Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK, Kwong YL: Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* **137**: 475–478, 2007.
- 45) Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, Kahl C, Junghanss C, Hartung G, Casper J, Uharek L, Holler E, Freund M: Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **38**: 445–451, 2006.
- 46) Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, Togitani K, Yokoyama A: Successful treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* **45**: 803–805, 2010.
- 47) Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, Socié G: Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* **161**: 279–280, 2013.
- 48) Palmer KJ, Goa KL: Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* **45**: 259–294, 1993.
- 49) Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 700–704, 2007.
- 50) Ho VT, Revta C, Richardson PG: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* **41**: 229–237, 2008.
- 51) 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.
- 52) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, Waldherr R, Kirschfink M, Zipfel PF, Hoppe B: Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* **45**: 415–421, 2005.
- 53) Ikezoe T, Togitani K, Komatsu N, Isaka M, Yokoyama A: Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* **45**: 783–785, 2010.
- 54) Ikezoe T, Takeuchi A, Taniguchi A, Togitani K, Yokoyama A: Recombinant human soluble thrombomodulin counteracts capillary leakage associated with engraftment syndrome. *Bone Marrow Transplant* **46**: 616–618, 2011.
- 55) Nomura S, Ozasa R, Nakanishi T, Fujita S, Miyaji M, Mori S, Yokoi T, Ito T, Ishii K: Can recombinant thrombomodulin play a preventive role for veno-occlusive disease after haematopoietic stem cell transplantation? *Thromb Haemost* **105**: 1118–1120, 2011.
- 56) 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* **122**: 2003–2007, 2013.