症例報告

血液透析を施行したゲムシタビンによる
薬剤性血栓性微小血管症の2例

越 野 瑛 久 越 智 雅 彦 小 林 拓 白 石 詩 織
上 川 康 貴 能 勢 知 可 子 川 端 雅 彦
富山県立中央病院内科

キーワード：血管内皮障害, ADAMTS13, onco-nephrology

〈要旨〉

症例1は70歳代、男性。膵癌術後再発に対してゲムシタビンが投与された。2年間の治療後、急性腎障害、破碎赤血球を伴う溶血性貧血と血小板減少を認め入院し、ゲムシタビンによる血栓性微小血管症（TMA）と診断した。同薬を中止しステロイドパルス療法、全血漿交換、血液透析を行ったが、透析は離脱しえなかった。第37病日に肺炎にて死亡した。剖検で糸球体基底膜の二重化、メサンギウム融解、糸球体の分葉化のTMA所見を認めた。症例2は80歳代、女性。胆管癌術後再発に対してゲムシタビンが投与された。投与9か月後に高度腎機能障害、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、血小板減少を認めた。ゲムシタビンによるTMAと診断し、薬剤を中止し血液透析を開始した。腎機能は回復せず維持透析に移行し、11か月後に癌死した。ゲムシタビンによる薬剤性TMAは、生命に関わる合併症であるが確立した治療法はない。溶血所見の早期認知と薬剤中止が肝要である。

Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy requiring hemodialysis: Two case reports

Akihiko Koshino, Masahiko Ochi, Taku Kobayashi, Shiori Shiraishi, Yasutaka Kamikawa,
Chikako Nose, Masahiko Kawabata

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

Keywords: vascular endothelial injury, ADAMTS13, onco-nephrology

〈Abstract〉

Case 1: Gemcitabine was administered to a male of over 70 years of age due to the postoperative recurrence of pancreatic cancer. After two years of treatment, he was admitted to our hospital with an acute kidney injury, hemolytic anemia with schizocytes, and thrombocytopenia. He was diagnosed with gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy (TMA). The gemcitabine was stopped, and treatment with steroid pulse therapy, plasma exchange, and hemodialysis was started. Hemodialysis was continued as necessary up to the patient's death from pneumonia on the 37th hospital day. An autopsy showed findings that were indicative of TMA in both kidneys, such as glomerular basement membrane duplication, mesangiolysis, and a lobular pattern in the glomeruli. Case 2: A woman in her eighties received gemcitabine chemotherapy due to the postoperative recurrence of cholangiocarcinoma. After nine months of treatment, laboratory tests showed severe renal impairment, hemolytic anemia with schizocytes, and thrombocytopenia. Under a diagnosis of gemcitabine-induced TMA, the gemcitabine treatment was stopped, and hemodialysis was initiated. As the patient's renal function did not recover, regular hemodialysis was continued for 11 months, but she died of her malignancy. Gemcitabine-induced TMA is a life-threatening complication with no established treatment. The early recognition of hemolytic findings and subsequent discontinuation of gemcitabine are crucial in such cases.

緒 言

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は, 細血管障害性溶血性貧血と破壊性血小板減少症を特徴とし, 血小板血栓により腎臓をはじめとした臓器障害を認める病態である。

今回, われわれは抗癌剤であるゲムシタビンによる薬剤性 TMA の 2 症例を経験した。2 症例とも比較的早期から破碎赤血球が出現していたが腎機能が低下しうっ血性心不全を呈して初めて TMA と診断された。2 症例とも腎障害が遷延し透析療法の継続が必要であった。抗癌剤による腎障害は, 腎障害そのものによる quality of life (QOL) の低下のみならず, 有効な薬剤の中止・減量が必要になることで生命予後までも悪化させる可能性がある。早期の TMA 認知ならびに適切な対応が必要と考えられ, 文献的考察を含めて報告する。

I. 症 例

症例 1: 70 歳代, 男性。

主訴: 呼吸困難。

既往歴: 65 歳, 急性心筋梗塞 (冠動脈バイパス術)。

嗜好歴: 喫煙 20 本/日 15 年間, 飲酒なし。

内服薬: アムロジピン, カルベジロール, ニコランジル, アロプリノール, ラベプラゾール, フロセミド, スピロノラクトン, インスリンリスプロ。

現病歴 (図 1): X-3 年 11 月腓部部癌 stage IVa に対して腓部尾部切除術を行い, テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur/gimeracil/oteracil potassium: S-1[®]) による術後化学療法を計 3 コース施行した。X-2 年 4 月に CT で局所再発を指摘され, ゲムシタビン (gemcitabine: GEM 800 mg/m²) による治療を, 週 1 回 3 週連続で投与し, 1 週休薬するプロトコルを用いて開始した。GEM 開始後, 腫瘍の縮小を認めた。同年 5 月から血液像で破碎赤血球を認めていた。また, X-1 年 5 月からは検尿異常 (尿蛋白 ±, 尿潜血 2+), 軽度腎機能障害 (血清 creatinine: Cre 1.2 mg/dL) を認めていた。GEM による治療が計 16 クール終了した X-1 年 8 月に血小板減少を認めたことから, 17 クール目より週 1 回投与を 2 週連続で投与し 3 週目は休薬する治療スケジュールに変更した。X 年 5 月, 息切れを自覚するようになり, 血液検査では腎障害を認めることから, 精査加療目的に当科へ入院した。

図 1 Case 1: Clinical course before admission
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreases after the start of regular gemcitabine administration.
Solid line: eGFR

入院時現症: 身長 159 cm, 体重 56 kg, BMI 22.1 kg/m², 体温 36.3℃, 脈拍 87 bpm, 血圧 151/99 mmHg, SpO₂ 97% (mask 4 L/min)。

眼瞼結膜: 貧血あり, 眼球結膜: 黄染なし, 頸部: リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫大なし, 圧痛なし, 心音: III 音を聴取, 心雑音なし, 肺音: 両側側胸部に coarse crackles を聴取, 腹部: 正中に手術痕あり, 平坦・軟, 圧痛なし, 四肢: 両下腿に圧痕性浮腫あり, 皮膚: 紫斑なし。

入院時検査所見: 血液尿検査 (表 1) では, 溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害を認めた。後に a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13: ADAMTS13 活性軽度低値, ADAMTS13 抗体陰性が判明した。胸部 X 線写真では, 心胸郭比 (cardiothoracic ratio: CTR) は 60% で心拡大, 両側肋骨横隔膜角 (costo-phrenic angle: CPA) の鈍化, 肺血管陰影増強と心不全を疑う所見を認めた。胸腹部単純 CT では, 両側胸水, 気管支血管集束の肥厚と心不全を疑う所見を認めた。再発腫瘍は縮小し指摘困難であった。心電図は洞調律で, 左軸変異, V5・6 に陰性 T 波を認めた。心臓超音波検査では前壁の壁運動低下を認めた。

入院後経過 (図 2): 本症例の病態形成には, 臨床経過および検査所見から GEM による TMA の関与が臨床的に示唆されたため, 同薬の投与を中止して経過を追った。また, 二次性も含めた血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) の可能性を考え全血漿交換 (3 回), 副腎皮質ステロイドパルス療法 (methyl-prednisolone (mPSL) 500 mg/日 3 日連続) を行った。後に判明した ADAMTS13 活

表 1 Case 1: Laboratory findings on admission

尿		血液学		血清学・免疫学	
定性		WBC	5,100/ μ L	CRP	1.20 mg/dL
pH	5.5	Hb	7.0 g/dL	ハプトグロビン	1 mg/dL
比重	1.013	Ret	202,900/ μ L	ADAMTS13 活性	32%
蛋白	(3+)	破碎赤血球	(+)	ADAMTS13 抗体	陰性
潜血	(3+)	Plt	3.9×10^4 / μ L		
沈渣		生化学		血液ガス分析	
赤血球	50-99/HPF	TP	6.0 g/dL	pH	7.395
顆粒円柱	2+	Alb	2.9 g/dL	pCO ₂	24.2 mmHg
赤血球円柱	-	AST	59 IU/L	pO ₂	73.1 mmHg
		LDH	1,175 IU/L	HCO ₃	14.5 mmol/L
生化学		T-Bil	1.5 mg/dL	Lac	1.1 mmol/L
NAG	19.8 IU/L	BUN	59 mg/dL		
β_2 MG	1,713 μ g/L	Cr	2.4 mg/dL		
		Na	133 mEq/L		
		K	4.6 mEq/L		
凝固		Cl	106 mEq/L		
PT	100%	補正 Ca	9.4 mg/dL		
APTT	24.9秒				
Fib	289 mg/dL				
FDP	4.1 μ g/dL				
D-dimer	7.9 μ g/dL

図 2 Case 1: Clinical course after admission

Gemcitabine was stopped and intensive treatment including steroid pulse therapy, plasmapheresis, and hemodialysis was started. Dialysis therapy was discontinued, but pulmonary congestion appeared after 10 days. Dialysis therapy was restarted and continued until his death, on the 37th hospital day.

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin; MEPM: meropenem; CLDM: clindamycin; Solid line: LDH; Dotted line: serum Cre

性値より TTP は否定的と考え、薬剤中止のみで経過観察する方針に変更した。一時的に、ヘモグロビン、血小板の増加を認めたが、末梢血塗抹標本では破碎赤血球は持続的に認められ、ハプトグロビンも低値が持続していた。うっ血に対して持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration: CHDF) も併用した。尿量の回復を認め間欠的な血液透析 (hemodialysis:

HD) を経て第 12 病日に透析を一旦離脱した。

しかし、再度腎機能障害、体液貯留が進行し、第 22 病日に HD を再開した。その後肺炎を発症し、抗菌薬治療を開始したものの播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を併発し、第 37 病日に死亡した。その後、家族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見 (図 3): 糸球体所見として内皮障害を示唆する分葉化、基底膜の二重化、メサングウム融解を認め、TMA に合致する所見であった。腎動脈には内膜の肥厚を認めた。腎以外の臓器には TMA を示唆する所見は認めなかった。また、膵体部癌の再発所見は認めなかった。

症例 2: 80 歳代、女性。

主訴: 食思不振、呼吸苦。

既往歴: 特記事項なし。

嗜好歴: 喫煙なし、飲酒ビール 350 mL/日。

内服薬: アムロジピン、カンデサルタン、ランソプラゾール、テオフィリン、モンテルカスト。

現病歴 (図 4): X-2 年 5 月中部胆管癌に対して肝右葉切除および肝外胆管切除・再建を行った。X-1 年 3 月腹膜播種を認めた。S-1[®] による化学療法を 8 クール施行し、一旦腹膜播種は消失した。X 年 1 月の CT で腹膜病変の再発を認めたため GEM (800 mg/m²) による治療を、週 1 回 3 週連続で投与し 1 週休薬するプロトコルを用いて開始した。GEM 開始後、腹膜病変

図 3 Case 1: Renal autopsy findings

a: renal gross appearance. b: basement membrane thickening (arrow) (PAS staining, original magnification $\times 400$). c: lobular pattern, glomerular basement membrane duplication (arrow) (PAS staining, original magnification $\times 400$). d: glomerular basement membrane duplication (arrow) (PAM staining, original magnification $\times 400$). e: vascular intima thickening (arrow) (EVG staining, original magnification $\times 400$).

の増大や新規の転移巣の出現は認めずに経過した。しかし、X 年 4 月より検尿異常（尿蛋白 1+）を認め、6 月から血液像で破碎赤血球が出現した。9 月に食欲不振、高血圧（収縮期血圧 170 mmHg）、汎血球減少を認め GEM の投与を中止した。10 月に食欲不振、呼吸苦が出現し、前月には 1.72 mg/dL であった血清 Cre 値が 7.69 mg/dL まで上昇していることから、精査加療目的に当科に入院した。

入院時現症：身長 150 cm、体重 56 kg、BMI 24.9 kg/m²、体温 36.7℃、脈拍 96 bpm、血圧 153/81 mmHg、SpO₂ 94%（room air）。

眼瞼結膜：貧血あり、**眼球結膜：**黄染なし、**心音：**心音正常、心雑音なし、**肺音：**両側呼気終末に wheezes を聴取、**腹部：**正中季肋部に手術痕あり、平坦・軟、圧痛なし、**四肢：**両側下腿に圧痕性浮腫あり、**皮膚：**紫斑なし。

検査所見：血液尿検査（表 2）にて溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害を認めた。なお、症例 1 の経験より ADAMTS13 活性が著減する TTP の可能性は低いと考えて、ADAMTS13 活性および抗体の測定は行わなかった。胸部 X 線写真では、CTR は 70% で心拡大、両側 CPA の鈍化、肺血管陰影増強と心不全を疑

う所見を認めた。胸腹部単純 CT では、両側胸水、腹水、心嚢水の出現を認めた。腹膜播種巣の再発のサイズに変化は認めず、新規の転移巣も認めなかった。

入院後経過（図 4）：本症例においても経過および検査所見から GEM による TMA の関与が示唆された。GEM 中止後も無尿状態が持続し、HD を開始した。経過で破碎赤血球は消失し、血小板数、ヘモグロビン値も緩徐に改善傾向を示した。第 36 病日に退院し、外来にて透析治療を継続した。退院後は、化学療法は行わず best supportive care (BSC) の方針となった。その後腫瘍は徐々に増大し、X+1 年 9 月に死亡した。

II. 考 察

ゲムシタビンによる薬剤性 TMA の 2 症例を経験した。両者とも比較的早期から破碎赤血球が出現していたにもかかわらず心不全発症後に TMA が認知されており、TMA の早期認知と適切な対応が必要であると感じられた。また、担癌患者に対する抗がん剤投与の中止、血液透析開始など治療方針の決定に癌化学療法医との連携や患者の意思決定支援なども重要であった。

TMA は、なんらかの原因により微小血管系におい

表 2 Case 2: Laboratory findings on admission

尿		血液学		血清学・免疫学	
定性		WBC	6,300/ μ L	CRP	0.78 mg/dL
pH	6.0	Hb	6.2 g/dL	IgG	899 mg/dL
比重	1.014	Ret	202,900/ μ L	IgA	198 mg/dL
蛋白	(3+)	破碎赤血球	(+)	IgM	29 mg/dL
潜血	(3+)	Plt	8.5×10^4 / μ L	C3	77 mg/dL
				C4	19 mg/dL
沈渣		生化学		CH ₅₀	59.8 U/mL
赤血球	30-49/HPF	TP	5.1 g/dL	ANA	<40倍
顆粒円柱	10-19/WF	Alb	2.7 g/dL	PR3-ANCA	<1.0 IU/mL
蠟様円柱	5-9/WF	AST	35 IU/L	MPO-ANCA	<1.0 IU/mL
赤血球円柱	(-)	LDH	999 IU/L	抗 GBM 抗体	<2.0 U/mL
		T-Bil	1.0 mg/dL	ハプトグロビン	1 mg/dL
生化学		BUN	68 mg/dL		
NAG	27.6 IU/L	Cr	7.69 mg/dL		
β_2 MG	11,775 μ g/L	Na	139 mEq/L		
		K	4.9 mEq/L		
凝固		Cl	109 mEq/L		
PT	82%	補正 Ca	8.9 mg/dL		
APTT	25.2秒				
Fib	260 mg/dL				
FDP	15.3 μ g/dL				
D-dimer	5.6 μ g/dL

図 4 Case 2: Clinical course before admission
eGFR decreases after the start of regular gemcitabine administration.
Solid line: eGFR

て血小板微小血栓が生じ、赤血球破碎および血小板破壊を生じる病態である。細血管障害による脳神経、腎臓を主とした臓器障害を惹起する¹⁾。TMA の普遍的な診断基準はないものの、非免疫性溶血、すなわちクームス試験陰性、間接ビリルビン高値、lactate dehydrogenase (LDH) 高値、血清ハプトグロビン低値や破碎赤血球の存在などが病態把握に有用である²⁾。

TMA は ADAMTS13 活性が著減する TTP、腸管出血性大腸菌が産生する Shiga toxin による典型的溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome:

表 3 Drugs implicated in drug-induced TMA

抗血小板薬	チクロピジン, クロピドグレル
抗菌薬	キニーネ, ペニシリン, ST 合剤, イミペネム・シラスタチン, シプロフロキサシン, クラリスロマイシン, メトロニダゾール, リファンピシン
抗真菌薬	ミカファンギン
抗ウイルス薬	オセルタミビル
免疫抑制剤	シクロスポリン, タクロリムス, ムロモナブ CD3, シロリムス
抗腫瘍薬	マイトマイシン C, シスプラチン, ゲムシタビン, ペンタスタチン, スニチニブ, ベバシズマブ
抗リウマチ薬	ペニシラミン
H2 受容体拮抗薬	ファモチジン, シメチジン
スタチン	シンバスタチン, アトルバスタチン
血管拡張薬	カルペリチド
睡眠導入剤	プロチゾラム
ワクチン	インフルエンザ, ムンプス
麻薬	コカイン, ヘロイン
インターフェロン	
経口避妊薬	

(文献 5 より引用, 一部改変)

HUS), 補体制御異常 (atypical HUS: aHUS), 骨髄移植, 妊娠, 感染, 悪性腫瘍, 薬剤などさまざまな原因によって発症する^{3,4)}。

薬剤性 TMA の原因として、チクロピジンやクロピドグレルといった抗血小板薬、ゲムシタビンやマイトマイシン C, シスプラチン, ペンタスタチン, スニチニブ, ベバシズマブなどの抗腫瘍薬を含めた多岐にわ

図 5 Case 2: Clinical course after admission

Gemcitabine was stopped and hemodialysis therapy was started. Blood cell counts increased. Dialysis therapy was continued for 11 months, but the patient died of the malignancy.

RCC: red cell concentrates; Solid line: platelet count; Dotted line: LDH

たる薬剤の関与が指摘されている (表 3)⁵⁾。

薬剤性 TMA の発症機序は免疫学的メカニズムによるもの、薬物毒性によるものの 2 種類が考えられている^{4,5)}。前者の免疫学的メカニズムによる TMA は、少量の薬剤投与により急性発症し、異常な IgG 抗体産生により ADAMTS13 活性が著減 (5% 以下) する後天性 TTP となる⁵⁾。一方、後者の薬物毒性による TMA の多くは、用量依存性に慢性経過で発症し、血管内皮細胞障害が主因と考えられ ADAMTS13 活性は軽度低下もしくは低下しない⁵⁾。ただし、薬剤性 TMA のなかには、もともと先天性補体制御異常が存在し、薬剤曝露が誘因となり補体制御異常による aHUS をきたす症例もあり、単一の原因のみとは限らない⁵⁾。ゲムシタビンによる TMA の詳細な発症機序は不明だが、主に薬物毒性による血管内皮障害 TMA を引き起こすと考えられている⁶⁾。

ゲムシタビンによる TMA の頻度は 0.25~0.4%、発症までの期間は薬剤使用開始後 5~8 か月後、発症までの累積投与量は 2,000~48,000 mg/m²とされている⁶⁾。両者とも破碎赤血球や検尿異常の出現時期には累積投与量は上述の投与量を超えていなかったものの、血小板減少や腎機能障害を呈して TMA の診断に至った時点での累積投与量は症例 1 で 31,200 mg/m²、症例 2 で 21,600 mg/m²に及んでいた。

治療に関しては、被疑薬の中止に加えて副腎皮質ステロイド、新鮮凍結血漿、血漿交換、リツキシマブ、エクリズマブなどの治療が行われた報告^{7,8)}があるが確立された治療法はない。血漿交換は ADAMTS13 補

填、ADAMTS13 抗体の除去などを目的としており、内皮細胞障害が主体で ADAMTS13 活性の著明な低下がない抗癌剤誘発 TMA における血漿交換の意義は不明確である⁹⁾。がん薬物療法時の腎障害診療ガイドラインにおいても、抗癌剤誘発 TMA に対する血漿交換は推奨されていない⁹⁾。一方で、後天性 TTP においては血漿交換が有用な治療と考えられるため、TMA を認めた際の ADAMTS13 活性および ADAMTS13 抗体の測定は、血漿交換の適応を判断する一助となると考えられる。近年ゲムシタビンによる難治性 TMA に対して抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブや抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブを投与し良好な転帰を得た報告が複数なされている^{10~12)}。しかし、ゲムシタビンによる TMA において抗体や補体が果たす役割は明らかではない。なお、本邦において、リツキシマブの TMA に対する使用は保険承認されておらず、エクリズマブも補体制御因子異常による aHUS に対してのみ使用が推奨されている。症例 1 では、TTP も鑑別にあげ副腎皮質ステロイドパルス療法および血漿交換を行った。赤血球数、血小板数は増加し、一度は血液透析を離脱した。しかし、ADAMTS13 活性著減は認めず、その後も溶血が持続している経過からは免疫抑制の効果は限定的であったと考えられる。

ゲムシタビンによる TMA の予後は不良で致死率は 50~60%、生存例においても 34~69%に腎機能障害が残存するとされる^{6,13~15)}。一方で、化学療法中止による癌の進行についても十分な検討が必要である。Izzedine ら¹⁴⁾の報告では、死亡例の 97%が癌死、TMA および急性腎不全による死亡は 3%のみであった。

また、BSC 症例における透析治療の開始・継続といった点においても今後詳細に議論していく必要がある。日本透析医学会による維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言では、維持血液透析の見合わせについて検討する状態として「悪性腫瘍などの完治不能な悪性疾患を合併しており、死が確実に迫っている状態」があげられている¹⁶⁾。

癌診療には、癌のステージ、全身状態のみならず患者個人の価値観に沿った方針決定が必要である。癌薬物療法時の腎障害や腎臓病患者の癌診療に関する、onco-nephrology が腎臓病学の一分野として注目されている。本疾患は上述のごとく予後不良な疾患である。癌化学療法医による TMA の早期認知および、腎臓専門医からの十分な情報提供が患者の予後ならびに治療方針決定プロセスの改善につながる可能性を期待したい。

結 語

ゲムシタビンを使用した化学療法時には血液像および検尿を行い定期的に TMA のスクリーニングを行うことが必要である。

本論文の一部は, 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会 (2016 年, 大阪) で発表した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし

文献

- 1) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-66.
- 2) 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). *日血栓止血会誌* 2014; 25: 697-705.
- 3) 芦田明, 玉井浩. 典型的 HUS. *日血栓止血会誌* 2014; 25: 706-12.
- 4) 藤村吉博. TMA 総論. *日血栓止血会誌* 2014; 25: 675-81.
- 5) 松井勝臣, 安田隆. 薬剤性および移植関連 aHUS. *日腎会誌* 2014; 56: 1067-74.
- 6) Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5858-66.
- 7) 那須淳一郎, 井口東郎, 浅木彰則, 大田耕司, 棚田稔. 塩酸ゲムシタビンによる膀胱癌術後補助化学療法中に発症した溶血性尿毒症症候群の 1 例. *膀胱* 2010; 25: 125-31.
- 8) 和唐正樹, 稲葉知己, 石川久, 他. Gemcitabine による膀胱癌術後補助療法中に溶血性尿毒症症候群をきたした 1 症例. *日消誌* 2010; 107: 1676-85.
- 9) 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会. *がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン* 2016. 東京: ライフサイエンス出版, 2016; 42-3.
- 10) Safa K, Logan MS, Batal I, Gabardi S, Rennke HG, Abdi R. Eculizumab for drug-induced de novo post-transplantation thrombotic microangiopathy: A case report. *Clin Nephrol* 2015; 83: 125-9.
- 11) Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, et al. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: E30-3.
- 12) Murugapandian S, Bijin B, Mansour I, et al. Improvement in Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy with Rituximab in a Patient with Ovarian Cancer: Mechanistic Considerations. *Case Rep Nephrol Dial* 2015; 5: 160-7.
- 13) Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 102-11.
- 14) Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3038-45.
- 15) Lee HW, Chung MJ, Kang H, et al. Gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *Gut Liver* 2014; 8: 109-12.
- 16) 日本透析医学会. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. *透析会誌* 2014; 47: 269-85.