

非典型溶血性尿毒症症候群 診療ガイド（案）に対する日本血液学会、日本血栓止血学会からの査読、パブリックコメントに対する回答

血液学会査読者 1 からのコメント

全体を通して

全体の内容として問題ないものと考えますが、過去の経緯を組み込んでおられるためか、多数の方で記載されたためか、用語の使用が一定せず、やや混乱を招きかねないように感じました。aHUS は補体制御因子異常（含む DGKE）を原因とするものと定義されながら、

補体関連 aHUS という用語を同時に多くの箇所で使用されており、これは aHUS が補体異常関連であることを強調されようとしたのかと思いますが、一方で補体関連以外の aHUS の存在を暗に示すとも取れますので、aHUS のみを使用されるのが良いかと考えます。

（補体関連 HUS が aHUS という意味かと思いますが。補体関連 aHUS は自己矛盾の用語では？）

回答：ご指摘のように、今回の診療ガイドでの aHUS = 補体関連 HUS = 2013 年の診断基準での補体制御異常による aHUS、という意味ですが、補体異常に限ることを強調する個所で補体関連 aHUS と使用しているところがありますので、aHUS で統一させていただきます。

個別記載

はじめにの中で、STEC-HUS（別名：典型 HUS）と記載されていますが、典型以外は非典型的ニュアンスもありますので、（別名：典型 HUS）は削除された方が良いように感じました。

回答：ご指摘のようにいくつかの名称が出てきており、STEC-HUS、典型 HUS、は同じ意味ですので、STEC-HUS に統一させていただきます。

はじめに、の中で、本文中で補体関連 aHUS が指定難病になったと記載されていますが、指定難病になったのは非典型溶血性尿毒症症候群ですので変更された方が良いかと思えます。また小児慢性特定疾病でもありますが、この記載はよろしいですか。

回答：ご指摘いただいたように新しい小児慢性特定疾病でも非典型溶血性尿毒症症候群が新たに対象疾患になりました。そのため、難病と共に小児慢性特定疾病を併記いたします。また指定難病に該当するのは、本邦 2013 年の診断基準における補体制御異常による aHUS であり、個人調査票でも二次性 TMA 疾患の除外が求

められており、難病情報センターのホームページでも二次性 TMA 疾患を除いたものが aHUS であるとしております。

はじめに の中で Scully, M の論文と George JN の論文を引用されていますが、前者は、How I Treat の中で述べられた意見であり、後者は N Engl J Med の review ですが、本文中で述べられているように、内容にやや問題があるようにも思えます。ガイドにあえて載せられるのなら、欧米でコンセンサスとなっている内容ではなく、Expert Opinion であることを明記される必要があるかと思えます。

回答：ご指摘のように expert opinion ですので、その件について触れさせていただきました。また最近、小児 aHUS に対する欧米のコンセンサスが出て（An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2015）、本診療ガイドと近い分類を用いておりますので、この文献も引用して、今回の日本の診療ガイドの aHUS の分類を定義した旨を記載しました。

5-3 鑑別診断の④二次性 TMA の中で、肺炎球菌関連の HUS は頻度的に高く、血漿輸注が禁忌ですので、1 つの Entity とすべきかと個人的には考えますが、それは別にして、図 1 では二次性 TMA の感染のところに入れておられると推察しますが、記載の中で小児の感染症関連 HUS と記載されており、矛盾した記載となっています。

回答：ご指摘のように、“小児の感染関連 HUS”という分類を設けたわけではありませんので、修正いたしました。

5-6 検体保存のところは、臨床で用いるスピッツを念頭に記載されていると思われませんが、合わせて、血漿の必要量、血清の必要量も記載していただく必要があるかと思えます。

回答：乳児と大人などで問題なく採取できる検体量の違い、今後血清学的な検査を研究レベルまで含めどこまで行うか、また各施設の慣習などにより異なり、断定するのは難しいので、「4本程度」とさせていただきました。

6-1 日本造血細胞移植学会も日本血液学会と連名で注意喚起を行っていますので、追記されてはいかがでしょうか。

回答：追記いたしました。

血液学会査読者2からのコメント

本稿は非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の診断から治療までをまとめた診療ガイドで、詳細かつわかりやすく記載されており、現時点での aHUS の診療に必要とされる内容を充分網羅していると思います。

しかしながら以下の点について若干の疑問があるため、検討をお願いします。

2 ページ目 12 行目から

1. 2013 年に公表された本邦の aHUS 診断基準では、aHUS に含まれる疾患が多岐にわたるが、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 8,9)

この文章のすぐ上に、「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（補体関連 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。」という同じ意味の文章が記載されているため、

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 8,9)だけでも十分ではないでしょうか？

回答：上記の文章を削除いたしました。

5 ページ目 17 行目から

「THBD、DGKE、PLG を凝固関連 TMA と呼ぶ分類も提唱されているが 11,19)、本診療ガイドでは THBD と DGKE を補体関連 aHUS に含めて解説している。」

後の原因別各論の部分では、PLG についても解説が記載されています。PLG の異常による TMA が aHUS に含まれると確定しているわけではないようですが、本稿でも解説はしているので、「本診療ガイドでは THBD と DGKE、（および PLG）を補体関連 aHUS に含めて解説している。」と記載してはいかがでしょうか？

回答：「（および PLG）」を追記しました。

5 ページ目以降

診断について

最も重要と考えられる診断に関しては、種々の表現があり、整合性に矛盾があると思われま

診断基準では「確実例:下記の三主徴がそろい、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的であること。」との記載があるため、この診断基準に合致すれば aHUS と診断することになりますが、後に「aHUS の確定診断」として補体関連検査と遺伝子検査についての解説が記載されています。

確実例の基準を満たすけれど、補体関連検査・遺伝子診断がなされていない場合は、aHUS と診断されるが確定診断ではない？ ことになりますので、矛盾した内容となり得ると思われまます。

症状と除外診断だけで確定診断とすると、エクリズマブの安易な使用を招く恐れがある事は理解できますが、矛盾をなくすためには、この場合を「確定診断ではあるが、補体関連検査や遺伝子は未検査な状態」と定義せざるを得ないのではないのでしょうか？

回答：臨床的には一般的に初診で受診した患者さんの場合には、TMA と診断された状態、二次性 TMA が否定的で臨床的に aHUS と診断される状態、補体系検査や遺伝検査で aHUS と確定診断された状態、となるかと思ひます。ご指摘のように、「臨床的に aHUS が疑われる段階」と「遺伝子診断などで aHUS が確定した段階」とで同じように「確定診断」と使用しておりますので、「5-2.診断基準」の個所を「臨床的な診断基準」と変更しました。

6 ページ目 4 行目 ほぼ確実例

これは後述される補体関連 aHUS 疑いとは違ふ状態と思ひれまますが、記載する必要あるのでしょうか？ この部分以外に「ほぼ確実例」について記載はどこにもなく、「ほぼ確実例」と「確実例」の間に検査や治療の方針に違いがあるわけでもないと思ひます。

記載することで余計な混乱を招く可能性があるのでは、削除してはかかと考へまます。

回答：この「ほぼ確実例」の診断基準は前版を踏襲しておりましたが、ご指摘のように削除いたしました。

6 ページ目 9 行目から

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 補体関連 aHUS 疑い と診断

この状態は、前述の診断基準に当てはめれば確実例に相当すると思ひれまますが、「疑い」と記載されているため、診断基準と矛盾する内容のように思ひれまます。この部分の「疑い」がはずれるのは、補体関連検査や遺伝子検査で異常が見つかった場合のことを指しているのでしょうか？

回答：上記のご指摘と合わせまして、「臨床的 aHUS 診断基準」としました。

10 ページ 8 行目から

遺伝子解析や、患者血漿を用いた蛋白質学的解析には時間がかかるため、鑑別のための検査 を行いつつ、二次性 TMA が否定的であり 臨床的に補体関連 aHUS と診断

この、鑑別のための検査とは、志賀毒素関連の検査や ADAMTS-13 と補体関連検査のすべてを指すのか、補体関連の検査のみを指すのか、どちらを意図しているのでしょうか？

その後ろに、「二次性 TMA が否定的であり臨床的に補体関連 aHUS」という記載があるので、鑑別のための検査とは、志賀毒素関連の検査や ADAMTS-13 と補体関連検査のすべてを意図されているように感じます。そうすると、「臨床的に補体関連 aHUS」とは、TMA の症状があり、二次性 TMA は否定的だが、STEC-HUS と TTP 関連の検査がまだ返却されていない状態だと思われまので、こちらの方が「補体関連 aHUS 疑い」と表現するのにふさわしいように思います。

しかしながら、「補体関連 aHUS 疑い」の状態、エクリズマブの治療開始を検討する、と記載してしまうと、エクリズマブの安易な使用につながる可能性が懸念されます。一方臨床的には STEC-HUS と TTP 関連の検査が出そろうまで、エクリズマブの使用ができないとなると、それはそれで問題があると思います。

従って、このあたりの記載をどうするか非常に難しいのですが、少なくとも確実例、ほぼ確実例、補体関連 aHUS 疑い、臨床的に補体関連 aHUS、など診断に関する様々な記載をできる限りシンプルにし、どの時点（確定）診断とするのかをわかりやすくする必要があります。 (ある程度この疾患に詳しい方は、このニュアンスを理解していただけるとは思いますが、全く予備知識がない場合はどれを持って診断とするのか混乱するように思います)

回答：鑑別のための検査は、臨床症状や年齢などで異なりますが、少なくとも HUS、TTP が否定できない段階では aHUS とは診断できないと思われま。 「遺伝子解析や、補体系特殊検査の解析には時間がかかるため、鑑別のための検査を行いつつ、HUS、TTP、二次性 TMA が否定的であり臨床的に aHUS と診断されたら、」と修正させていただきました。実臨床では ADAMTS13 活性の結果の返却まででも数日から 1 週間程度かかります。また HUS の場合でも、まれな病原性大腸菌の場合には、特殊な検査に時間を要する場合があります。また年齢、症状によりましては必要な鑑別、aHUS の疑わしさも違いますので、どの段階でエクリズマブを使用するかに関しては症例ごとに異なることが多く、本診療ガイドでは明言しませんでした。用語に関しましては「確実例、ほぼ確実例」を削除し、「臨床的に aHUS」といたしました。

血栓止血学会査読者 1 からのコメント

総論的なコメント

今回準備されている aHUS 診療ガイドは、2013 年に日本腎臓学会と日本小児科学会が合同で作成した「aHUS

診断基準」を発展させたものです。この aHUS 診断基準は、日本における aHUS という病気自体の認識を高めた功績は大きいと考えられます。しかし、一方で aHUS の定義を広く捉えた診断基準であったため、診断基準の公表と同時期に適用拡大となった新規治療薬エクリズマブの使用に際し、この診断基準を用いて不適切と考えられる使用が行われ、保険請求での混乱が発生しました。そのため、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異例の注意喚起が行われた経緯があります。その意味で、この短期間での診断基準の改訂、および治療法を追加した aHUS 診断ガイドは、非常に重要なものであると思われるので、早期に公表されることが必要だと思えます。

各論的なコメント

aHUS の範囲をどこまで含めるのか非常に重要だと思えます。補体関連を aHUS に含めるのは世界的にコンセンサスを得られていると思えます。凝固関連の THBD は補体関連でもありますので説明可能と思えますが、DGKE と PLG の取り扱いが微妙です。なぜ本診療ガイドに DGKE を含めて PLG を含めないのか、明確にすべきだと思えます。

回答：DGKE については複数の論文で aHUS 症例における変異の報告があり、(aHUS に含めない論文もありますが) aHUS または TMA の原因としてある程度コンセンサスの得られた異常であること、また本邦における DGKE 異常症例がエクリズマブの保険適応から漏れることの無いように、といった点から今回の診療ガイドにおける aHUS に含めました。

DGKE 異常を「補体関連」と分類することは適切でないかもしれませんが、DGKE 異常に関しては日本での報告数も少ないため、現時点で aHUS から別枠を設けて定義する必要性はないのではないかと判断いたしました。今後、凝固系遺伝子異常を分けた分類が世界的に優勢になるようであれば、再度分類を再考する方向で考えております。

一方、PLG につきましては、まだ患者の網羅的遺伝子解析により検出された論文が 1 報であり、「報告された PLG 変異の病的意義の詳細については、今後報告が待たれる。」と記載しました。

5-2. 診断基準

「ほぼ確実例」の記載は、誤解を生じます。HUS の 3 徴候のうち 1 つでも無ければ、HUS とは診断できません。確かに診断時に 2 徴候でその後に 3 徴候が明らかになったり、遺伝子診断で aHUS と確定された症例が 2 徴候のみであったりする場合がありますが、少数例だと思えます。この記載だと 2 徴候でほぼ確実と勘違いすると思えますので、少なくとも「疑診例」、もしくは「経過観察が必要な症例」とすべきだと思えます。

回答：血液学会の査読者からの指摘と合わせまして、「ほぼ確実例」は削除いたしました。

それ以外のコメント

1. 「4. 病因・病態」の部分は言葉の説明だけでは理解困難だと思いますので、図での説明があった方が良いでしょうと思います。

回答：図を追加いたしました。

「5-3. 鑑別診断」

感染症：侵襲的肺炎球菌感染症の記載がありますが、海外での報告であり、日本での頻度はかなり低いのではないかと思います。日本での侵襲的肺炎球菌感染症の患者数およびその中からの TMA の頻度があれば理解しやすいと思います。

回答：小児においては侵襲性肺炎球菌感染症の 0.6%が HUS を発症するとの報告がありますので、記載を追加いたしました。

妊娠関連：海外では分娩後に aHUS の発症が報告されていますが、日本国内での発症数は少ないと思われるので、その記載があっても良いと思います。

回答：海外も含めて、本邦においても出産後に発症した HELLP 症候群における aHUS の割合に関しては不明ですので、その様に記載しました。

薬剤性 TMA:薬剤の中止のみで TMA が改善するように記載されていますが、ただ単にトリガーとなる場合や投与後しばらく経過して症状が出てくるなど中止のみで TMA が改善しない症例もあると思います。

回答：ご指摘のように薬剤性 TMA に関しましては、状況もまちまちですので、「可能であれば被偽薬を減量・中止する」とのみ記載しました。

造血幹細胞・臓器移植後 TMA: 造血幹細胞移植後 TMA と DEAP-HUS との関連が Blood の plenary paper にもなり、エクリズマブの不適切な使用につながりました。そのことに言及すべきと思います。

回答：Blood 2013;122:2003-2007 で骨髄移植後の TMA 患者において CFHR 領域の欠損、CFH 抗体が陽性であることが報告されていますが、内容的にも今後の検証が必要な課題である旨を記載しました。

「5-5. aHUS の確定診断」

アンダーライン部分の2カ所の追加をご考慮下さい。

「補体関連 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、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。」

回答：追記・修正いたしました。

4. 6. 治療

6-1.治療

3段目 アンダーライン部分の変更をご考慮ください。(1カ所)

「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 42」。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り、血漿治療による治療の死亡率が約 50%から 25%に減少したが、長期的には TMA の再発、腎不全の進行が認められる例がある。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。」

回答：追記・修正いたしました。

血栓止血学会査読者2からのコメント

素晴らしい診断基準と思います。細かい点を修正して、是非 publish していただきたいと思います。

細かい点ですが、修正したほうが良い箇所

Page2

「本邦」の aHUS 診断基準は、「日本腎臓学会」に変更した方が正確かもしれない。

回答：修正いたしました。

Page 4

図 1

・「日本の診断基準」は「日本腎臓学会の診断基準など」の方が正確と思います。

回答：日本腎臓学会と日本小児科学会の診断基準、と図のタイトルで修正いたしました。

・ page3 2 TMAとaHUSの定義

aHUS、TTP、STEC-HUSでもなく、原因がない特発性TMAはどうするのでしょうか？

・ page4 二次性 TMA があるのなら、aHUS、TTP、STEC-HUS でもなく、原因がない特発性 TMA があってもいいかもしれません。

回答：TTP でもなく、STEC-HUS でもなく、二次性 TMA でもなく、aHUS の原因遺伝子も見つからない患者は、「2. TMA と aHUS の定義」でいうところの「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」になります。

Page 5

診断基準

(1) ヘモグロビン 10g/dl 未満

厚生省の TMA アンケート調査でもこの数値は支持されます。

(2) 血小板減少 消費性血小板減少の方がよいかもしれません。

15 万/ μ l 未満ですが、厚生省の TMA アンケート調査では 12 万/ μ l が適当だったと思います(Ito-Habe IJH, 2009, 2010)。「15 万/ μ l 未満」が正しいなら、エビデンスを示してください。

回答：ご指摘のように、消費性血小板減少に変更いたしました。なお、基準値ですが、諸外国の aHUS ガイドラインとの基準 (Pediatr Nephrol. 2009 Apr;24(4):687-96.、Nefrologia. 2013 Jan 18;33(1):27-45.) に差があると混乱を来すことから、15 万/ μ L にいたしました。STEC-HUS でも同様の基準が用いられていません。

Page 6

(3) 急性腎障害

何故、小児ではクレアチニン値で定義して、成人では診断基準なのでしょうか？

- ・クレアチニン値か、診断基準で統一したほうが良いのでは？
- ・診断基準を使用するなら、別表にして付けるのが便利と思います。

回答：血清クレアチニンの値は小児では年齢により正常値が異なるために、小児と大人で分けています。成人のKDIGOの急性腎障害の基準は表1に添付いたしました。

図3

aHUSの治療の中に「支持療法」を入れたほうが良いのでは

回答：追記いたしました。

Page 7

① ——診断と——鑑別

文章の一貫性がないので以下の様に修正されたいと思います。

- ・溶血性貧血の確認と他疾患の除外→鑑別
自己免疫性溶血性貧血を除外→鑑別
- ・DICの除外→下線を削除、APTTは削除
- ・悪性貧血→悪性貧血の鑑別

回答：修正しました。

Page 8

肺炎球菌によるTMAを記載するのなら、重症溶連菌感染症によるTMAも記載する必要があるかもしれません。

回答：記載いたしました。

造血幹細胞・臓器移植後 TMA : aHUS と診断された患者には遺伝子診断は必要ないので、「診断された」は削除したほうが良いかもしれません。

回答：削除しました。

Page 12~13

表 2

「腎死」 腎不全死でしょうか？あるいは透析導入という意味でしょうか？

回答：末期腎不全の意味ですので、修正しました。

C3 に関しては、本邦の予後の成績を入れるのではないのでしょうか？

回答：本邦の C3 変異例の予後が良いことを追記しました。

Page 15

表 3 表になっていません。

回答：表にしました。

パブリックコメント 1

2015 年の aHUS 診療ガイド拝見させていただきました。

1. はじめに について

2013 年に は補体関連 aHUS がエクリズマブの適応症に追加されたが、本来適応のない二次性 TMAに対して本薬剤の使用が見受けられたことなどを考慮し、本邦における診断基準の改訂を行った。との記載がございます。本改訂版では血漿治療・エクリズマブの使用法を加え、診断基準改定のみならず、診療ガイド とされたので、病態に応じたエクリズマブの使用可否を、可能な限り明記する必要があると考えます。以下「移植」の扱いに関する質問がございます。

5. 診断 について

診断基準（5-2）では二次性の中に「移植後」が入り、図1の2015年改訂診断基準でも二次性 TMA の中に「移植」が明記され、2013年診断基準における aHUS から明らかに別れて二次性に分類されました。とすると、図3の TMA 鑑別診断と治療のフローチャートで「**補体関連 aHUS に起因する腎移植後 aHUS 再発例**」はどこに分類されるのでしょうか？二次性に分類される「移植」とは、「移植」の何を示しているのでしょうか？

5-3 鑑別診断の項目では、腎移植後 TMA に関して、原疾患 aHUS と移植後 TMA の鑑別が述べられていますが、原疾患 aHUS に関しては、移植前遺伝子検査を行うことが推奨されるとの記載のみです。移植後再発時のエクリズマブの使用可否が述べられていません。

確かに2014年の Scully の review では、補体関連 aHUS の除外基準として、各臓器移植が含まれていますが、移植の中で「but not de novo renal」の記載は移植後の aHUS 再発に該当する意味と考えられます。

回答：移植に関してですが、移植後は造血幹細胞移植が症例数も多く、頻度的にも多くの TMA の発症が知られていますが造血幹細胞移植後の TMA でも、移植自体による TMA なのか、移植をきっかけとして発症した aHUS なのか、またその頻度・割合、などまだよくわかっていないと思われま

す。その他、腎移植を含めまして各臓器移植後の TMA に関しましても同様と思われま

す。もともと aHUS の患者が腎移植を契機として aHUS が再発した場合には、aHUS として問題ないと思われま

す。移植後発症の新規 aHUS の可能性につきまして追記いたしました。しかし移植後の新規発症 aHUS と、移植に伴う TMA の鑑別は困難ですので、個別の検討となるのではないかと思われま

す。血栓止血学会からの査読にもありましたように、造血幹細胞移植後 TMA にエクリズマブが使用され、4学会から注意喚起が出されることとなりましたので、腎移植後の TMA に対する経験的なエクリズマブの使用も今後の検討課題ではないかと思われま

8. 予後 について

表2では腎移植後の各補体制御因子異常による再発率も明記され「補体関連 aHUS に起因する移植後 aHUS 再発例」の腎予後（海外報告）を示しています。小児に多い（18歳未満が40%）aHUS においては、腎移植は第一義的治療です。「移植」・「移植後」を二次性としてエクリズマブ使用に制限をかける場合、臓器移植特有の移植後 TMA（CNI 毒性や抗体関連型拒絶反応）と Scully が述べるところの「but not de novo renal」を分ける必要があります。すなわち補体関連 aHUS の中に「補体関連 aHUS に起因する移植後 aHUS 再発例を含む」とすべきかと思ひます。以上でございます。

回答：上記のように、もともと aHUS の患者が腎移植を契機として aHUS が再発した場合には、aHUS として問題ないと思われま

す。また上記のように、移植後発症の新規 aHUS の可能性につきまして追記いたしました。

5-3. 鑑別診断、の所に、「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」と修正させていただきました。

パブリックコメント2

古くから Upshaw、aHUS および HUS を診療し、苦勞してきた一人として、先生方の aHUS 診療ガイドの作成のご努力に心から感謝いたします

気になりました点をお送りします

2. 定義

aHUS を補体関連の疾患に限るという考え方ですが、まだ、遺伝子解析でもわからない患者さんが多くいます。また、移植後の TMA のなかには補体 関連 HUS の再燃である可能性も少なからずあります。このような患者さんが、aHUS ではないとされてしまうと、治療として必要なエクリズマブの 使用を認められないことに陥りかねません。私の関わった患者さんも移植後に再燃しましたが、腎不全になってからは再燃がなく、最近 C3 の異常が確認されました。今後もう一度移植を受けることを考えています。C3 の異常が出たから良いのですが、もし出なかったら、次の移植にはエクリズマブは 使えない可能性が出てきます。このような患者さんの救済のためには aHUS という言葉の中にそれぞれの疾患が含まれていたこれまでの命名の方が臨床的には正しいように思います。もちろん、適応外の疾患にエクリズマブが使用されないようにということがあるので、助かる患者さんが助か らないことにならないようご配慮をお願いします。

回答：二次性 TMA の解説の所でも記載しましたが、移植後の症例は全部二次性 TMA としているわけではなく、特に aHUS で腎不全に至った例は aHUS であると考えられますし、その様な方が腎移植後 TMA を再発した場合も、aHUS の再燃を疑うで良いかと思えます。

aHUS の分類に関しましては、近年は二次性 TMA を含まない方向にありますが、二次性 TMA の中にも aHUS の患者さんはいらっしゃいますので、その点につきましては記載しておりますが、臨床的に鑑別が難しく、今後の発展が待たれる分野です。

4. 病因・病態 (あるいは 5-3.鑑別診断)

C3 を中心とした疾患であることがわかりますが、慣れていない先生が読んだ場合に C3 の値はどうなるかが書いてありません。C3 が低下する症例も あるが多くは正常範囲であることなどの記載があるとわかりやすくなると思います。また、STEC-HUS でも補体は低下傾向となりますので、これ も鑑別にならないことを述べていただくと良いのではないのでしょうか。

回答：「5 - 5. aHUS の確定診断」に「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

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」と記載しました。

5-3.鑑別診断

肺炎球菌によるものを述べてある中に、Coombs テストのことが触れられていません。特徴的な所見ですので加えていただくとより鑑別として有用 となる可能性があります。

回答：「肺炎球菌による HUS では直接型 Coombs 試験が 90%の症例で陽性を示す。」を追記しました。

HELLP 症候群を触れられている場面で、出産後に発症あるいは悪化する場合は aHUS であることがかなり明らかとなってきましたのでもっと強く 述べていただいて良いのではないのでしょうか。

回答：aHUS の患者さんが出産後に HELLP 症候群を発症する報告がありますが (JASN 2010;21:859-867)、この報告はあくまで aHUS と診断された患者が妊娠した場合の報告であり、(出産後の発症例も含めて)HELLP 症候群の中での aHUS の割合に関しては、まだよくわかっておらず、今後の検討課題と思われま

5-4. 小児症例での診断

治療開始時期を逸しないように… 最低限行う項目を述べてもらうとありがたいです。また、結果をどこまで待つのか待たないのかについても明らかに していただけると動きやすくなると思います。病歴と年齢によっては、ADAMTS13 の結果も待つ必要は無いかもしれません。

回答：「5-4.小児症例での診断」を修正しました。ADAMTS13 の結果を待つか否かは、今回の診療ガイドでは明言しませんでした。

6. 治療

移植のことが述べられていません。(8の予後ではふれられていますが)以前は移植は適応がないとされた疾患でしたが、血漿交換の併用や肝移植の併用などから少しずつ取り組まれるようになり、移植できる疾患になっていると考えています。日本での報告はまだ少ないと思いますが、国外での現在の考え方を述べられては如何でしょうか。家族間の移植は推奨されないこと、血漿交換やエクリズマブ使用による再発抑制の報告があることなど

回答：移植についての解説を追記いたしました。

7.重症度分類

1 および 2 を満たすことが前提とされていますが、aHUS は再燃をする一方、腎死になると安定する症例もいます。ところが移植を受けるとたちまち 活動性が増します。このような症例が移植を受けようとした場合には、重症ではないということになりエクリズマブを移植にあわせて使うことができなくなりかねません。診断基準として 1,2 の病歴は必須でしょうが、重症度分類の中に、1、2 は必要ないのではないのでしょうか。

回答：重症度分類に関しては、あくまでも指定難病申請のために必要な項目であり、実際の臨床的な重症度との関連は今後の検討課題です。臨床的には症状を呈していなくても、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、は重症となるようになっており、難病の申請ができるようになってきているかと思えます。また、主に初発の人の判定に必要なものですので、1, 2、は必須になります。現在 TMA 症状が安定していて無治療の維持透析患者の重症度分類の扱いに関しては、今後の検討課題と思われました。

パブリックコメント3

パブリックコメントと言える容量ではないですので、一意見として提出します。

aHUS の診療ガイドに症状あるいは臨床検査の結果としての尿の性状や一般検尿所見が示されていないと考えます。

一意見としましては肉眼的血尿が診られることがある、あるいは診られない、もしくは顕微鏡的血尿がみられることがある、あるいはみられないに関する所見に関して、言及すべきではないかと考えます。aHUS に限られたことではありませんが、HUS あるいは TTP に関しまして、特に古い血液病学の教育を受けた医師が、"溶血故に血尿は起こりえない"と教育し続けていることが現場や教科書で、未だ認められます。尿所見に関して、パブリックコメントが言及していないままですと、血尿が認められるので aHUS ではないという乱暴な診断を避けられなく考えます。

回答：aHUS の尿所見に関しましては、ご指摘のように特異的な所見は無く、また発症時に腎障害に伴い血尿、蛋白尿を呈する例もありますので、その旨を記載いたしました。

パブリックコメント4

ガイド（案）を拝見いたしました。

小児領域にまで言及が行き届いており、大変良いガイドと思いました。

当科で先日3か月発症の乳児例を経験しております。

血漿交換⇒エグリズマブが奏功し、現在は若干問題があるものの元気に経過しております。

エグリズマブ使用時の予防接種について言及されておりましたが、特に髄膜炎菌ワクチンについて国内で乳児に使用可能なワクチンがなく、苦労しております。

本年薬価収載された、4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ）の本邦での保険適用は2歳以上となっており、現時点で使用できません。

やむなく、2ヵ月以上の適応を有する Menveo を輸入して使用しております。

海外輸入をガイド等で勧めるのはあまり良いこととは思えませんが、何かしら対策や、このような問題があること等について言及があっても良いのかと感じました。

回答：ご指摘いただきましたワクチンの適応年齢につきまして追記させていただきました。2歳未満に関しては、先生方のように個人輸入されていたり、予防的抗生剤を続けられる例などがあるようですが、コンセンサスが得られた方法がわるわけではなさそうですので、今回はワクチンの適応年齢だけの記載にいたしました。