

エクリズマブ投与により血漿交換を離脱しえた非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の1例

長田 暁子^{*1,2} 大原 敦子^{*1} 若杉 大輔^{*2} 名取 千桂^{*1}
伊藤 佐久耶^{*1} 田口 顕正^{*1,2} 深水 圭^{*2} 奥田 誠也^{*2}

A case of atypical hemolytic uremic syndrome successfully weaned from plasma exchange by treatment with eculizumab

Akiko NAGATA^{*1,2}, Atsuko OHARA^{*1}, Daisuke WAKASUGI^{*2}, Chikei NATORI^{*1},
Sakuya ITO^{*1}, Kensei TAGUCHI^{*1,2}, Kei FUKAMI^{*2}, and Seiya OKUDA^{*2}

^{*1}Division of Nephrology, Yame General Hospital, ^{*2}Division of Nephrology,
Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

要 旨

症例は48歳、男性。急性腸炎発症6病日目に溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を認め溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)と診断した。成人発症であることから非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)も否定できず、血漿交換を4日間施行し検査所見の改善を認めた。同時に全身精査を行ったが、腸管出血性大腸菌O157陰性、ADAMTS13活性101%、ADAMTS13インヒビター陰性であり、抗核抗体や薬剤性、感染症などその他の検査においてもHUSの原因は特定できなかった。発症4カ月後、腸炎後にHUSの再発を認めたことからaHUSを強く疑い血漿交換を再開した。溶血試験の結果によりfactor Hの遺伝子異常を認め、補体制御異常症によるaHUSと診断した。血漿交換により症状の改善を認め、血漿交換を漸減していったが、終了後わずか17日目に3回目の再発を認めた。血漿交換離脱困難に加え、血漿交換時の重篤なアレルギー症状反復のため、エクリズマブの投与を開始した。血漿交換からエクリズマブへの治療移行後はaHUSの再発を認めず全身状態も安定している。国内では成人における補体制御異常症によるaHUS症例報告は少なく、また、検索しえた範囲ではこれまでに成人発症aHUSに対してエクリズマブ投与の報告はないため、文献的考察を加えて報告する。

The patient was a 48-year-old man hospitalized for jaundice and anemia after a 6-day history of diarrhea. Examination demonstrated hemolytic anemia, renal dysfunction, and thrombocytopenia. Typical hemolytic uremic syndrome (HUS) was suspected based on the preceding colitis; however, plasma exchange (PE) was performed because the possibility of atypical HUS (aHUS) could not be ignored, given that the patient was an adult male. After 4 days of PE, his laboratory results improved. Stool culture on admission yielded negative results for *Escherichia coli* serotype O157 and ADAMTS13 activity. Antinuclear antibodies were normal, and no other drugs or infections indicating HUS were detected. Four months after onset, he suffered recurrence of aHUS after colitis. As a result, aHUS was suspected and therefore, PE was performed on the day of hospitalization. We diagnosed aHUS due to a result indicating complement dysregulation on hemolytic assay testing, which detected a complement factor H abnormality. After undergoing PE and maintaining a stable condition, the interval between PEs was extended; however, on day 17 after the last PE, he suffered a recurrent aHUS attack again. He could not be weaned from PE and started showing an allergic reaction to PE treatment, thereby leading to a switch from PE to eculi-

zumab. Since switching to eculizumab treatment, the patient has not experienced another aHUS attack and his condition remains stable.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 000-000.

Key words : atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, thrombotic microangiopathy, factor H, complement dysregulation

はじめに

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) には、腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素による典型的な HUS (志賀毒素関連 HUS) のほかに、家族性や悪性腫瘍、妊娠、臓器移植、感染症、薬剤に続発する症例が知られており、現在は非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) として分類されている。そのような症例で 1981 年に Thompson らが factor H の遺伝的欠損を伴う HUS 症例を報告¹⁾して以来、補体制御因子の機能低下による第二経路 (alternative pathway) の破綻が aHUS の原因の一つであるとする概念が確立された^{2~4)}。

正常な状態において、第二経路の C3 は持続的に活性化されているが、factor H などの補体制御因子により C5 以下、後期経路の過剰な反応を制御している^{5,6)}。そのため、補体制御因子の機能低下は後期経路の過剰な活性化をきたし、微小血管において内皮障害およびそれに伴う血小板凝集や白血球集積から全身性の血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) を引き起こす。死亡率は約 25 % と高く、特に腎臓においては約 50 % が末期腎不全に至る予後不良な疾患である⁵⁾。

これまで、aHUS に対する治療として血漿交換や新鮮凍結血漿輸注などの血漿療法が施されてきた^{7,8)}。しかし補体制御異常症による aHUS 症例では、これらの支持療法によって一過性の血小板数や LDH の改善を認めることはあっても、長期的予後は原因となる補体制御因子によって異なる。特に factor H に遺伝的異常を持つ患者の 70~80 % は血漿療法の施行にかかわらず末期腎不全または死亡に至ると報告されており^{5,9)}、血漿療法は必ずしも効果的とは限らない。このような症例に対して近年、エクリズマブ (ソリリス[®], アレクシオンファーマ) の有用性が報告されてきている。エクリズマブは C5 を認識するヒト化モノクローナル抗体であり、C5 が C5a および C5b へと開裂することを阻害し、後期経路の活性化を抑制する¹⁰⁾。当初は発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として開発されたが、aHUS における補体異常活性の制御にも有効であることが示さ

れ、欧米に続いて本邦でも 2013 年 9 月 aHUS への治療適応が承認された。

本邦における aHUS 症例の多くは小児の報告であり^{11,12)}、成人における aHUS の存在については十分に認知されていない。しかし海外では aHUS の発症時期を小児で 42 %, 成人 (16 歳以上) で 58 % と報告している¹³⁾。本症例は成人発症の aHUS に対してエクリズマブを投与し、血漿交換を離脱しえた国内で初めての症例報告である。

症 例

患 者 : 48 歳, 男性

主 訴 : 四肢紫斑, 口腔内点状出血

現病歴 : 生来健康。2012 年 2 月にノロウイルスによる感染性腸炎を発症し、抗生物質内服と補液による治療を受けたが、1 週間後に黄疸を発症して再診した。破碎赤血球, LDH 上昇 (12,800 U/L) を伴う溶血性貧血 (Hb 11.1 g/dL), 血小板減少 ($1.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$), 腎機能障害 (血清 Cr 2.4 mg/dL) を認め、TMA の診断で緊急入院した。成人発症の TMA であることから、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) や aHUS の可能性も考慮して速やかに血漿交換を開始した。血漿交換 4 回施行後に LDH 234 U/L, 血小板 $14.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と正常化し、全身状態も安定した。ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13) 活性 101 % と TTP は否定的であり、膠原病、悪性腫瘍、感染症、薬剤歴など TMA の原因となりうる基礎疾患は認めなかった。腸管出血性大腸菌 O157 は検出されなかったが、その他の腸管出血性大腸菌感染の可能性は否定できず、志賀毒素関連 HUS 疑いと診断した。退院後、尿潜血陽性は持続していたが、尿蛋白陰性、血清 Cr 1.2 mg/dL 前後で推移していた。同年 6 月、軽い腸炎症状から約 1 週間後に肉眼的血尿、四肢の紫斑、口腔内の点状出血が出現し、HUS 再発の診断で緊急入院した。

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

Table Laboratory findings

Urinalysis		Blood Chemistry		Immunological test	
Specific gravity	1.015	BUN	19.8 mg/dL	IgA	126 mg/dL
pH	6.5	Cr	2.15 mg/dL	IgM	85 mg/dL
Protein	(3+)	UA	7.3 mg/dL	IgG	999 mg/dL
Occult blood	(3+)	Na	138 mEq/L	C3	86 mg/dL
Bilirubin	(-)	K	4.3 mEq/L	C4	30 mg/dL
RBC	30~49/HPF	Cl	103 mEq/L	CH50	39.3 U/mL
Hyaline cast	20~29/WF	TP	7.0 g/dL	Antinuclear antibody	< ×40
Epithelial cast	1~4/WF	Alb	4.5 g/dL	Anti-DNA antibody	< 2.0 IU/mL
Urine protein	1.8 g/gCr	AST	30 U/L	Anticardiolipin antibody	(-)
		ALT	18 U/L	Lupus anticoagulant	(-)
		LDH	786 U/L	PR3-ANCA	(-)
Blood cell counts		ALP	183 U/L	MPO-ANCA	(-)
WBC	6,100/ μ L	γ -GTP	12 U/L		
Stab	0.0 %	T-bil	2.8 mg/dL	Others	
Seg	65.0 %	D-bil	0.6 mg/dL	Haptoglobin	< 10 mg/dL
Lympho	24.0 %	CRP	0.09 mg/dL	ADAMTS13 activity	98.3 %
Mono	9.0 %			ADAMTS13 inhibitor	(-)
Baso	0.0 %				
Eosino	2.0 %			Stool test	
RBC	301×10^4 / μ L			O157 <i>Escherichia coli</i>	(-)
Hb	9.3 g/dL				
Ht	27.4 %				
Plt	4.4×10^4 / μ L				
Schistocytes	(+)				

内服歴：なし

入院時現症：身長 162.5 cm，体重 66.5 kg，血圧 125/82 mmHg，脈拍 74 回/分・整，体温 36.6°C，意識清明。眼球結膜・皮膚に黄染なし。胸部聴診上，特記すべき異常なし。腹部は軟，圧痛なし，腸蠕動音の亢進なし。両下肢に軽度圧痕性浮腫，四肢に紫斑，口腔内に点状出血を認めた。

入院時検査所見 (Table)：検尿所見は尿潜血 3+，沈渣では赤血球 30~49/HPF，尿蛋白は定性 3+，定量 1.8 g/gCr であった。血液検査所見では Hb 9.3 g/dL，血小板 4.4×10^4 / μ L と低下し，破碎赤血球，LDH 786 U/L，総ビリルビン 2.8 mg/dL，直接ビリルビン 0.6 mg/dL，ハプトグロビン 10 mg/dL 未満と溶血性貧血の所見を認め，尿素窒素 19.8 mg/dL，Cr 2.15 mg/dL と急性腎障害を認めた。ADAMTS13 活性は 98.3 % であり，ADAMTS13 インヒビターも陰性であった。腸管出血性大腸菌 O157 は陰性であった。

経過 (Fig. 1)：初回 HUS 発症より約 4 カ月後に再発を認めたこと，TMA の原因となる基礎疾患がないことから，補体制御異常症による aHUS を強く疑い入院同日より血漿交換を開始した。治療はヨーロッパ小児 HUS 研究グループの aHUS ガイドライン⁸⁾を参考に血漿交換 (置換量 50 mL/kg) を連日 5 日間施行後，週 3 回の血漿交換を 2 週間行っ

た。治療から 5 日目に LDH の正常化，7 日目に血小板数の正常化を認め，全身状態は安定した。aHUS 確定診断のため奈良県立医科大学輸血部に検査を依頼した。ヒツジ赤血球を用いた溶血試験で溶血が認められ，factor H 添加により溶血が補正されたことから，factor H または factor H 関連蛋白の異常，あるいは factor H に対する自己抗体の存在が疑われた。その後の遺伝子解析で factor H の C 末端領域 R1215G 変異が認められたことで，factor H 遺伝子異常による aHUS の診断が確定した。

Factor H 異常による aHUS であることからエクリズマブの導入を検討したが，血漿交換単独で改善を認めたことと，当時は国内での aHUS に対するエクリズマブの適応が承認されていなかったことから，当面は血漿交換を漸減しながら経過をみる方針とした。しかし最終の血漿交換から 17 日間で 3 回目の再発を認め，さらに血漿交換に対して重篤なアレルギー症状を呈するようになったため，倫理委員会の承認を得てエクリズマブを導入した。エクリズマブ 900 mg を 1 週間毎に 4 週点滴，その後は 1,200 mg を 2 週間毎に継続し，現在まで再発を認めずに経過している。また，腎機能も増悪することなく血清 Cr 1.2 mg/dL 前後を保っている。

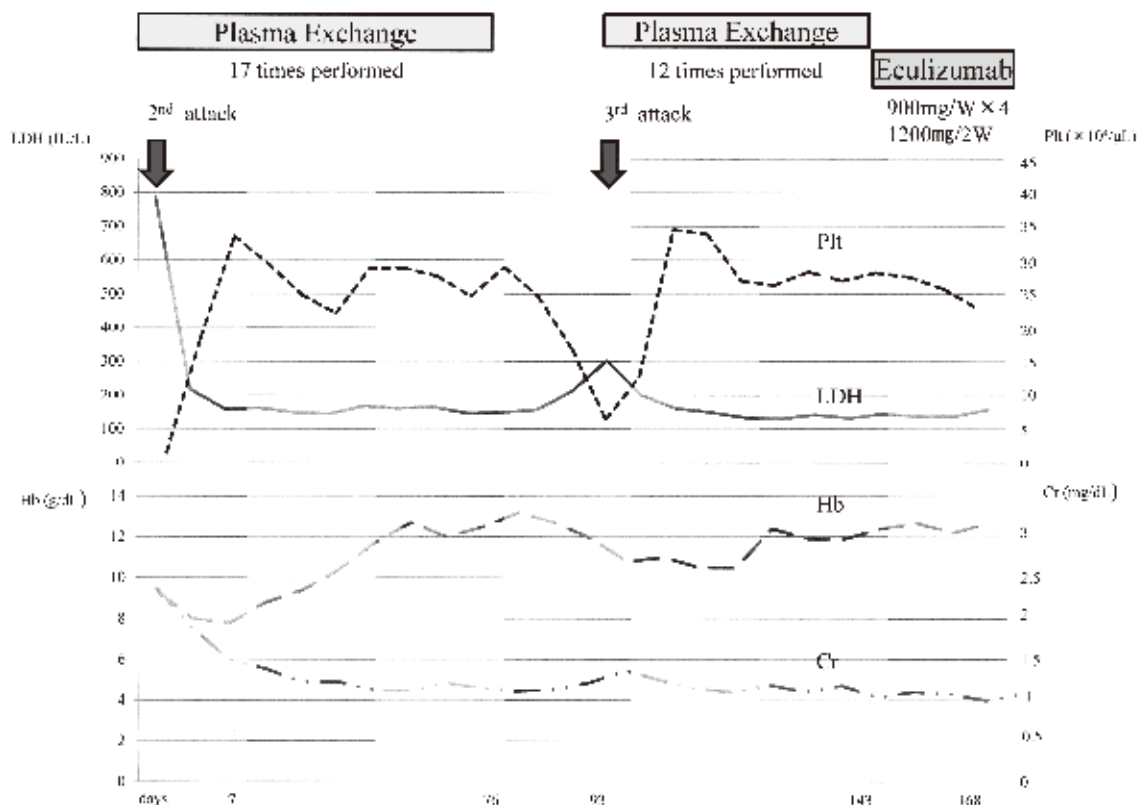


Fig. 1 Clinical course

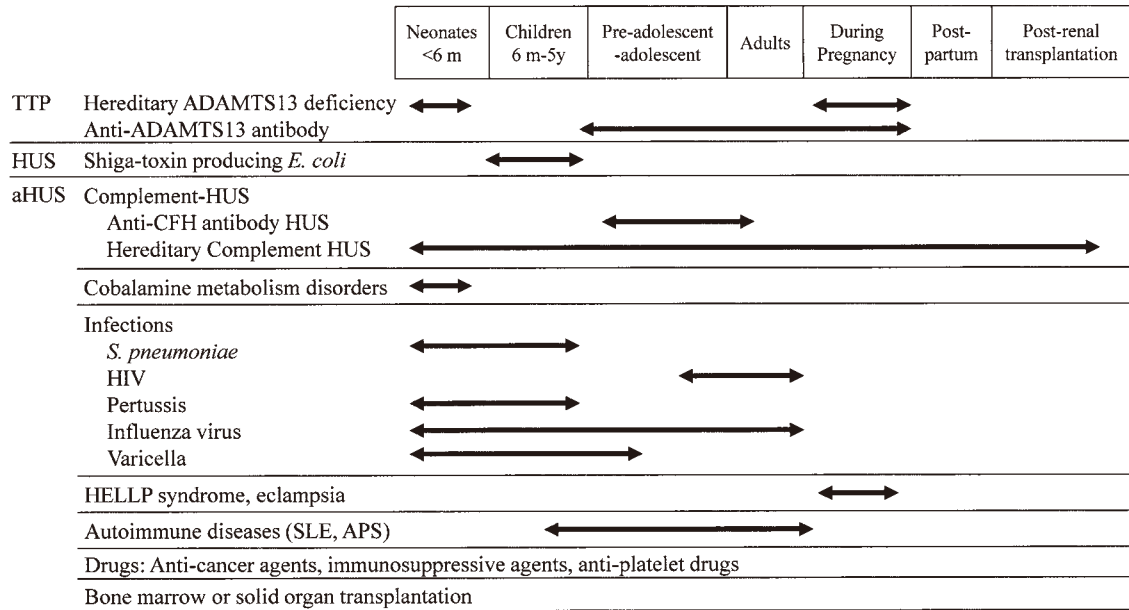
考 察

2013年に作成された非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の診断基準では、aHUSは「志賀毒素によるHUSとADAMTS13活性著減によるTTP以外のTMAで、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を三主徴とする疾患」と定義された¹⁴⁾。aHUSはHUS全体の5~6%を占め、感染症や妊娠、薬剤性、膠原病などさまざまな病態に続発するが、半数以上の症例ではfactor Hやfactor I、細胞膜上の補体調節因子であるmembrane cofactor protein(MCP)といった補体制御因子の遺伝的異常が原因であり^{9,14)}、そのうちfactor Hの異常が20~30%を占めることが近年明らかになってきた。このような遺伝的素因に加えて、ウイルス性胃腸炎や上気道感染、手術、妊娠といった何らかのイベントが契機となることがあり、あらゆる年齢で発症する可能性がある。Fanらの報告では、8カ月から70歳までの10例中9例で上気道感染、手術、胃腸炎を契機とし¹²⁾、Fakhouriらの報告では、19歳から73歳までの19例中10例に下痢、妊娠、出産、上気道炎が先行して¹⁵⁾発症している。本症例においても、factor Hの機能異常に加え、ウイルス性腸炎を契機にaHUSを発症したと考えられる。初発時は激しい下痢症状があったため志賀毒素関連

HUSを疑ったが、便培養検査から腸管出血性大腸菌は同定されず診断に難渋した。以前は腸管出血性大腸菌感染によるHUS(志賀毒素関連HUS)を下痢関連HUS(D+HUS)と呼んでいたため、本症例のように下痢を契機として発症したaHUSの場合は、診断を誤る可能性があり注意が必要である。また志賀毒素関連HUSは小児に多い疾患であり、成人発症HUSを認めた場合は補体調節異常症によるaHUSを念頭に置く必要がある。その他、再発症例、家族歴、腎移植後の再発、下痢や血便を伴わない症例もaHUSを強く疑うべきである¹⁴⁾。

Fig. 2にTMAの原因と発症年齢についてまとめた。本症例の場合、家族歴は認めなかったが成人発症で再発例であること、TTPやaHUSの原因となる感染症、膠原病、薬剤歴は認めず、補体調節異常症の存在を強く疑わせ診断に至った。

志賀毒素関連HUSの治療は支持療法が主体で、近年の急性期死亡率は1%以下と生命予後は良好である^{5,16,17)}のに対し、aHUSは初発時に2~10%が死亡し、約30%が末期腎不全に至る¹⁸⁾予後不良の疾患である。そのため、2009年ヨーロッパ小児HUS研究グループによるaHUSの治療ガイドラインでは、診断24時間以内に新鮮凍結血漿を用いた血漿交換(置換量60~75 mL/kg)を推奨している⁸⁾。新鮮凍結



ADAMTS13: A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13; APS: Anti-phospholipid antibody syndrome; CFH: Complement factor H; *E. coli*: *Escherichia coli*; HELLP; hemolytic anemia, Elevated liver enzymes, Low platelet count; SLE: Systemic lupus erythematosus.

Fig. 2 Etiology and onset age of TMAs

血漿輸注と比較し血漿交換のほうが有効であるとされているが¹⁹⁾、その理由として、血漿交換による正常 factor H 補充に加え、異常 factor H の除去やサイトカインなど内皮細胞傷害因子の除去などがあげられる^{18,20)}。しかし、原因となる補体調節因子の異常によって血漿治療に対する反応性は異なり、factor H 異常では寛解率が 60% であるのに対し、factor I では寛解率 30~40% と低く⁵⁾、血漿治療は必ずしも有効な治療かどうかは明らかではない¹³⁾。Zuber らは成人 aHUS 症例において、5 日間連続の血漿交換で血小板数と LDH の正常化、血清 Cr 25% の改善が認められない症例や血漿交換漸減中の再発症例ではエクリズマブへの切り替えを推奨している。また、明らかな再発や家族歴が判明している場合など、早期に aHUS と診断できる場合は第一選択としてエクリズマブの使用を推奨している²¹⁾。

Legendre らは、2013 年に定期的に血漿交換や新鮮凍結血漿輸注を必要とする aHUS の症例 20 例に対してエクリズマブを投与することで、26 週間の観察期間中、16 例の症例 (80%) で再発が認められなかったと報告しており²²⁾、本症例のように、血漿交換が有効であっても再発を繰り返すため血漿交換からの離脱が困難な症例に対しても、エクリズマブが良い適応と考えられる。特に早期にエクリズマブを導入した症例ほど有用とされており、腎機能保持の観点からも早期のエクリズマブ導入が望まれる^{21,22)}。エクリズマブはその効果だけではなく忍容性の高さからも長期的な治

療手段として優れており²³⁾、本症例も約 2 年間投与を継続できている。ただし、補体の後期経路を阻害することで髄膜炎菌など莢膜形成細胞への感受性が高まることから、髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されており、本症例でも髄膜炎菌ワクチン接種後にエクリズマブを導入した。本邦では 2014 年 1 月までの時点でエクリズマブ投与中に髄膜炎菌感染症を発症したという報告はないが、海外では報告があるため注意が必要である。

結 語

本症例のように下痢を伴う HUS であっても、成人発症である場合や再発を認める場合は補体制御異常症による aHUS を疑う必要がある。補体制御異常症による aHUS では早期のエクリズマブ投与が望ましい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断にご尽力いただいた奈良県立医科大学輸血部 藤村吉博教授、吉田瑠子先生、国立循環器病研究センター分子病態部 宮田敏行先生、内田裕美子先生に深謝いたします。

本稿の一部は第 43 回日本腎臓学会西部学術大会にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of β 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 46 : 110-119.
- Warwicker P, Goodship THJ, 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.
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sabchez-Corral P, Frémeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S, Pinto S, Goodship THJ, Alberti M, Ribes D, Valoti E, Remuzzi G, Noris M. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 475-486.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilata R. An update for atypical hemolytic uremic syndrome : diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013 ; 33(1) : 27-45.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676-1687.
- 北村 肇. 補体学入門—基礎から臨床・測定法まで—. 東京 : 学際企画, 2010 : 20-44.
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome—Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 398-403.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, VandeWalle J, Zimmerhackl LB ; European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 687-696.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Prati F, Buccioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS : the impact of MCP, CFH and IF mutation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 ; 108 : 1267-1279.
- Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007 ; 25 : 1256-1264.
- 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.
- 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.
- Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtay S, Niaudet P, Deschênes 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.
- 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安田 隆, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸季可, 藤村吉博, 吉田瑤子 ; 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. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 91-93.
- Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, Courivaud C, Rifard K, Servais A, Allard C, Besson V, Cousin M, Châtelet V, Goujon JM, Coindre JP, Laurent G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys : an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63(1) : 40-48.
- Zipfel PF, Wolf G, John U, Kentouche K, Skerka C. Novel developments in thrombotic microangiopathies : is there a common link between hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura? *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1947-1956.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB from the European Paediatric Research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006 : 423-431.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 60.
- Davin JC, Olie KH, Verlaak R, Horuz F, Florquin S, Weening JJ, Groothoff JW, Strain L, Goodship THJ. Complement factor H-associated atypical hemolytic uremic syndrome in monozygotic twins : concordant presentation, discordant response to treatment. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : E27-E30.
- 日高義彦, 野田俊輔, 小池健一. 補体制御因子障害と腎疾患. 別冊日本臨床腎臓症候群. 東京 : 日本臨牀, 2012 : 337-342.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 643-657.
- 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* 2013 ; 368 : 2169-2181.
- Keating GM. Eculizumab : a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013 ; 73 : 2053-2065.