

特集 : TTP/HUS/aHUS

エクリズマブによる aHUS 治療

Eculizumab treatment of atypical hemolytic uremic syndrome

澤井俊宏 奥田雄介 坂井智行

Toshihiro SAWAI, Yusuke OKUDA, and Tomoyuki SAKAI

はじめに

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) は、微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害を 3 主徴とし、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) として捉えられる。わが国では、2013 年 2 月に日本腎臓学会・日本小児科学会が合同で診断基準¹⁾を公表し、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎傷害を 3 主徴とし、「志賀毒素が関与しないもの」「血栓性血小板減少性紫斑病でないもの」を aHUS と定義した。この診断基準によれば、aHUS の原因疾患として、肺炎球菌が関与するもの、補体制御異常によるもの、膠原病や薬剤に関連するものなど多様なものがあげられている。

1990 年以降、補体制御異常に関連して発症する aHUS についての研究成果が相次いでいる。補体系は生体の免疫系の一つとして重要な役割を担う一連の蛋白質で、古典経路、レクチン経路、第二経路の 3 つの経路で活性化され、強力なアナフィラトキシン活性を有する C5a や膜侵襲複合体 (membrane attack complex : MAC) と呼ばれる C5b-9 を形成し、細胞膜に貫通孔を形成することによって細胞を破壊する。aHUS の発症に関連するのが第二経路で、古典経路やレクチン経路と異なり、活性化の initiator は存在しないが、C3 の自然水解で持続的な活性化状態 “tick over” にあることが特徴であり、異物に対して迅速に対応できる仕組みが備わっている²⁾。

補体の活性化が不適切に生じると宿主自身の細胞障害を招く危険性があるため、補体活性の制御には循環血漿中の液性因子や細胞膜上に結合する複数の因子が関与し、C3bBb の不活化、C5b-9 形成阻害など種々の段階で作用す

る。これらの補体制御機構が何らかの原因で破綻すると、補体系の連続的な活性化が進行し、C5b-9 が形成され溶血や血管内皮障害を惹起し aHUS を発症する。この補体制御異常が介在する aHUS をひとつの疾患概念として独立させ、「補体関連性 TMA」と分類すべきとの意見もある³⁾。

2011 年、米国、ヨーロッパにおいて、aHUS の新しい治療薬としてエクリズマブが承認された。エクリズマブは補体 C5 に対するヒト化リコンビナント免疫グロブリン G2/4 抗体であり、元々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薬剤である。補体 C5 に結合して C5a と C5b の開裂を抑制し、引き続いて生じる C5b-9 の形成を阻害することで、終末補体の抑制を可能にする。

本稿では、エクリズマブの薬理学的な特徴および補体制御異常が介在する aHUS に対する治療効果について概説する。

エクリズマブについて

補体系は、古典経路、レクチン経路、第二経路の 3 つの経路で活性化され、すべて C5 が C5a と C5b に開裂する反応につながる。C5a は重要な炎症誘発分子であり、強力なアナフィラトキシン活性、白血球遊走活性を持つ。一方、C5b は C6 と結合して C5b6 に、次いで C7 が結合して安定的な C5b-7 となり細胞膜上に少し潜る。ここに C8 が結合してさらに一部が深く細胞膜に潜る C5b-8 となり、次々と C9 が結合し C5b-9 複合体を形成して MAC が完成し細胞障害につながる⁴⁾。補体活性化の鍵となる C5 の開裂を阻害する目的で、マウスを用いて C5 に対するモノクローナル抗体が作製された。この抗体をヒト化し、さらに Fc 受容体結合能と補体活性化能を除去して作製されたのがエクリズマブである (図)⁵⁾。

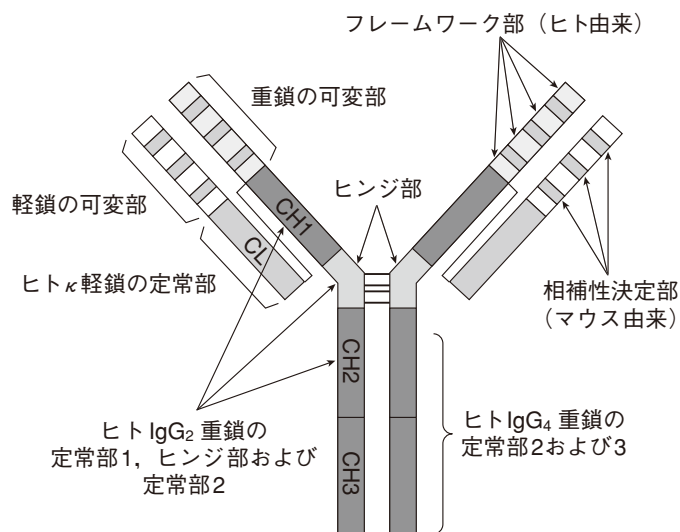


図 エクリズマブの構造(文献5より引用, 一部改変)

エクリズマブのヒト C5 に対する親和性はきわめて高く、解離定数(Kd)は 120pM であり、C5 の開裂による C5a と C5b の産生を完全に阻害し終末補体活性を抑制することが可能である。

1. エクリズマブの用量設定

aHUS 患者において、エクリズマブの薬力学的活性は血清中濃度に依存し、血清中濃度を 50~100 μg/mL に維持することで、C5b-9 活性の完全な抑制が認められた。また、aHUS 患者を対象に実施された 2 つの臨床試験において、エクリズマブの投与開始から 1 時間以内に補体活性は低下し、C5b-9 の活性抑制は 2 年間の試験期間にわたって維持

されることが示された⁶⁾。

aHUS 患者に対するエクリズマブの投与量は、表 1 のように体重および年齢に基づき推奨されている。この投与量は、発作性夜間血色素尿症における推奨量よりも多い。発作性夜間血色素尿症において、血管内溶血とエクリズマブの血清中濃度には密接な負の相関がみられ、血清中トラフ濃度を 35 μg/mL 以上に維持することの重要性が指摘されている⁷⁾。aHUS 患者においては、溶血や血管内皮障害が急速に進行するために、より高い目標トラフ濃度を達成する必要があると考えられている。発作性夜間血色素尿症における臨床試験でのデータを解析し、海外で実施された aHUS の 3 試験での最高血清中濃度(Cmax)、最低血清中濃度(Cmin)のデータを用いて、表 1 に示す用法・用量の妥当性が確認された。

2. エクリズマブの血清中濃度・クリアランス

エクリズマブ投与の導入期、維持期別の Cmax, Cmin および濃度曲線下面積(area under the concentration-time curve : AUC)を表 2 に示す⁸⁾。推奨される投与方法を用いると、各年齢群の導入期・維持期において十分な血清中濃度が得られた。

3. エクリズマブの治療効果

エクリズマブ治療は、C5b-9 複合体形成を阻害することで細胞障害を抑制する。その結果 TMA の病勢が制御され、臨床的には血小板数の増加や LDH の低下として治療効果が認識される。また、血液浄化療法を必要とするような腎機能障害からも回復する例が報告されている。

aHUS と診断された成人期および青年期の 37 症例に対し

表 1 aHUS に対するエクリズマブ投与量

年齢または体重	導入期	維持期
18歳以上 18歳未満	1回 900 mg を週 1回で計 4回	初回投与 4週間後から 1回 1,200 mg を 2週に 1回
40 kg 以上	1回 900 mg を週 1回で計 4回	初回投与 4週間後から 1回 1,200 mg を 2週に 1回
30~40 kg	1回 600 mg を週 1回で計 2回	初回投与 2週間後から 1回 900 mg を 2週に 1回
20~30 kg	1回 600 mg を週 1回で計 2回	初回投与 2週間後から 1回 600 mg を 2週に 1回
10~20 kg	1回 600 mg を週 1回で計 1回	初回投与 2週間後から 1回 300 mg を 2週に 1回
5~10 kg	1回 300 mg を週 1回で計 1回	初回投与 2週間後から 1回 300 mg を 3週に 1回

表 2 エクリズマブの血清中濃度

	Induction			Maintenance		
	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	AUC (μg · h/mL)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	AUC (μg · h/mL)
Adult (18yr~)	145~163	90~113	19,611~22,928	316~431	100~214	63,028~104,228
Adolescent (12~18yr)	147~222	104~130	20,905~28,908	392~457	161~205	95,117~99,956
Child (6~12yr)	223~316	154~171	31,299~39,537	278~473	94~234	56,583~113,954

表 3 国内臨床試験における 3 例の血小板数の推移

年齢(歳)	体重(kg)	血小板数($\times 10^3/\mu\text{L}$)		
		施設基準値	ベースライン	投与期間中
8	27.3	120~410	237	191~311
6	18.9	130~350	362	241~412
31	53.9	131~362	259	236~278

て実施された 2 件のオープンラベル前向き試験⁶⁾、および小児の 15 例に対する後向き試験の結果を以下に示す。

従来の血漿療法(血漿交換療法・血漿輸注療法)に抵抗性の患者 17 例に対して実施された第 1 の試験では、血小板数が主要評価項目として設定された。26 週間のエクリズマブ治療の後、血小板数は有意に増加した。ベースライン値からの変化量の最小二乗平均値[95%信頼区間]は $73 \times 10^3/\mu\text{L}$ [$40 \times 10^3/\mu\text{L}$, $105 \times 10^3/\mu\text{L}$] であった。血小板数の有意な増加は投与 7 日目に認められ、53% の症例で血小板数が正常化($\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$)した。さらにベースラインの血小板数が異常値であった 15 例のうち 13 例(87%)で、26 週目と 64 週目において血小板数の正常化(2 回以上の連続した測定で血小板数 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上が 4 週間以上持続)が確認された。さらに、TMA イベントフリー(ベースライン値からの 25% 以上を超える血小板数減少、血漿療法実施、新規の血液浄化療法実施のいずれかが 12 週間以上認められないこと)を副次的評価項目として設定したところ、エクリズマブを投与された 17 例中 15 例において TMA イベントフリーを達成した。また、投与開始時に血液浄化療法を必要としていた 5 例のうち 4 例で同療法が不要となった。EQ-5D 尺度を用いた健康関連の QOL 指標では、エクリズマブ治療の後で QOL の改善が示された。

aHUS と診断され、長期間にわたって血漿療法を実施されてきた患者 20 例に対する第 2 の試験では、TMA イベントフリーが主要評価項目として設定された。エクリズマブを投与した 20 例中 16 例で TMA イベントフリーが達成され、90% の症例で血液学的正常化(血小板数および LDH の正常化が、4 週間以上にわたる 2 回以上の連続した測定で持続)が達成された。

小児の aHUS 症例に対する第 3 の試験では、エクリズマブを投与された 15 例中 14 例において血小板数が正常化した。観察期間中に TMA イベントフリーは 73% の症例で達成され、新たに血液浄化療法を必要とした症例はなかった。aHUS 治療に関するエクリズマブの安全性や有効性は成人患者と同等であったと結論づけられた。

国内での臨床試験は、3 例の aHUS 患者に対して、非盲

検非対照試験で実施された。この試験における血小板数の推移は表 3 の通りであり、エクリズマブ投与中は全例で血小板数は施設基準値下限値以上で推移した。また、国内における小児の aHUS 患者 2 例に対して後方視的調査が実施され、1 例は初回投与時 8 歳(体重 27.3 kg)であり、ベースラインの血小板数は $237 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。投与 1 週間後に $151 \times 10^3/\mu\text{L}$ となり、以降は施設基準値内で推移し計 46 週間投与された。もう 1 例は初回投与時 6 歳(体重 18.9 kg)であり、ベースラインの血小板数は $362 \times 10^3/\mu\text{L}$ で、投与期間中は施設基準値下限値以上で推移した。エクリズマブ投与時から透析を実施していた 1 例では透析を離脱し、試験期間中に血漿療法および新規の透析を実施した患者は認められなかった。

ガイドラインの変遷

エクリズマブが使用可能となる以前は、aHUS に対する標準的な治療は血漿療法であった。この治療法についてのランダム化比較試験は存在しないが、1970 年代後半から導入され⁹⁾一定の成果をあげた¹⁰⁾。2009 年に発表された aHUS の治療ガイドラインでも、診断早期に血漿療法を開始すべきだとしている¹¹⁾。その一方で、aHUS の原因となった補体調節因子によっては、血漿療法に対する有効性に差があり満足できるものではなかった。さらに、血漿療法が奏効せず腎不全に進行した場合、腎移植後の原病再発が 80~90% に至り、移植腎機能予後不良が予測された(表 4)¹²⁾。

2009 年に発作性夜間血色素尿症に対してエクリズマブが使用可能となり、補体制御異常に関連する aHUS に関する臨床成績が蓄積され、2011 年に米国およびヨーロッパで aHUS に対する使用が承認された。エクリズマブによる治療成績は上述した通り満足すべきもので、これまでの血漿療法を凌駕する成績が得られている。これを受けて、aHUS に対する第一選択薬としてエクリズマブが推奨された¹³⁾。わが国では、2013 年 9 月に aHUS に対してエクリズマブの使用が承認されたが、それまでのいわゆる“ドラッグ・ラ

表 4 原因遺伝子別の治療効果・予後

変異遺伝子	異常蛋白	頻度	短期間の血漿治療 に対する反応性 (寛解率)	長期予後 (死亡または腎不全率)	移植後再発率
CFH	H 因子	20~30 %	60 % (血漿交換量 および時期に依存)	死亡または腎不全 率 70~80 %	80~90 %
CFHR1/3	HR1 因子, HR3 因子	6 %	70~80 % (免疫抑 制療法を併用)	腎不全率 30~40 %	20 %
MCP	Membrane cofactor protein	10~15 %	血漿交換療法の適 応なし	腎不全率 < 20 %	15~20 %
CFI	I 因子	4~10 %	30~40 %	腎不全率 60~70 %	70~80 %
CFB	B 因子	1~2	30 %	腎不全率 70 %	1 例のみ
C3	補体 C3	5~10	40~50 %	腎不全率 60 %	40~50 %
THBD	トロンボモジュリン	5	60	腎不全率 60 %	1 例のみ

(文献 12 より引用, 一部改変)

グ”の期間には「まず PE で治療を開始し、血漿治療で改善が認められない場合はエクリズマブの投与を準備する¹⁴⁾」という方針が提唱されたこともあったが、今日においては、aHUS を疑う症例に対しては次のような治療方針案を提示したい。

- 1) aHUS を疑う症例があれば、診断基準¹⁾を参考に鑑別診断を進める。
 - ①鑑別診断のために必要な血清・血漿検体、便検体などは十分量を採取し、適切に保存する。
 - ②特に TTP との鑑別診断に必要な ADAMTS13 活性の測定(保険未収載)は、可能な限り迅速に提出する。
 - ③aHUS 診療に精通した医師にコンサルトし、十分な連携を図る。
- 2) 得られる限りの情報を収集し、補体に関連する aHUS と診断した場合はエクリズマブ投与を開始する。
- 3) エクリズマブ投与開始後も aHUS の原因検索は継続する。

上記の治療方針で問題となるのは、ADAMTS13 活性の測定と STEC-HUS の的確な除外である。ADAMTS13 活性測定は本稿執筆時点では保険未収載であり、各施設の負担で検査されることが多い。STEC-HUS の除外については、一般的には便培養、ベロ毒素直接検出法(EIA 法)、抗 O157LPS 抗体検査などで診断されるが、STEC-HUS 発症時にはすでに抗菌薬が使用されている場合もあり、培養検査で検出不能なことも少なくない。このような場合でも、国立感染症研究所・細菌第一部に相談して診断の助言を得ることができる。的確な STEC-HUS の診断のためにも、発症早期の便検体、血清および血漿検体を十分量保存しておく

ことの重要性を強調しておきたい。

わが国において、診断基準は策定されたが治療ガイドラインは発展途上である。ADAMTS13 活性測定や適切な STEC-HUS の診断など解決すべき問題は多いが、補体制御異常に関連する aHUS についての知見を集積し、国内のエビデンスに基づいた治療ガイドラインの策定が期待される。

髄膜炎菌感染症について

エクリズマブは、その作用機序から、莢膜を有する細菌による感染症の発症リスクが増大すると考えられている。以下、髄膜炎菌、肺炎球菌・インフルエンザ菌について述べる。

1. 髄膜炎菌

髄膜炎菌は、1887 年に Weichselbaum らによって分離された莢膜を有する双球菌で、少なくとも 13 種類の血清型に分類される。髄膜炎の起炎菌として A, B, C, Y, W-135 型が多く、特に A, B, C 型で全体の 90 % を占めるとされる。わが国における髄膜炎菌性髄膜炎は 1960 年代から激減し、1990 年には 10 例未満となった。感染症法が施行された 1999 年以降では 8~22 例が報告されている。わが国では比較的稀な疾病であるが、世界的には毎年 30 万人の患者が発生し、3 万人の死亡例があり公衆衛生上の大きな脅威である。

地域によって流行する血清型が異なり、A 群はアフリカやアジア(ベトナム、ネパール、モンゴル)、ブラジルに多い。B 群はヨーロッパに広く認められ、C 群は米国、ヨーロッパに多くみられる。

髄膜炎菌は、患者だけでなく健常者の鼻咽腔からも分離

され、欧米の調査ではその保菌率は 5~20% と報告されている。特に軍隊や学校などの密閉的集団では 20~40% と高く、このような集団での髄膜炎菌感染症の発病率は一般社会よりも高いと考えられる。

わが国では、髄膜炎菌性髄膜炎の起炎菌として B および Y 群髄膜炎菌が同定されることがほとんどである。国内の健康保菌者は約 0.4% と諸外国に比べて低く、このことが髄膜炎菌性感染症の低発生率と関連していると思われるが、詳細は不明である。

発作性夜間血色素尿症に対する海外の臨床試験 195 例では、実施国で使用可能な髄膜炎菌ワクチンを接種した後にエクリズマブを使用し、接種ワクチンがカバーできない血清型の髄膜炎菌感染症が 2 例に発症した。

国内でエクリズマブを使用する際には、髄膜炎菌ワクチンを輸入しているトラベルクリニックなどで接種する必要があり、接種できるまでの期間は抗菌薬の予防内服が実施されている。使用される抗菌薬はリファンピシンまたは AMPC が選択されることが多い。国内のエクリズマブ使用例の多くで髄膜炎菌ワクチン接種後に抗菌薬予防内服を終了しているが、本稿執筆時点で使用できる髄膜炎菌ワクチンは、血清型として A 群・C 群を混合した 2 価ワクチンと、A 群・C 群・Y 群・W-135 群を混合した 4 価ワクチンであることに注意が必要である。これらのワクチンでは、わが国で検出されることの多い髄膜炎菌 B 群に対する効果は期待できず、さらに 1 回の接種で抗体価が持続するのは 3 年間とされる (成人でのデータ)。上述の通り、現時点においては国内の髄膜炎菌保菌率は諸外国に比べて低値であり、髄膜炎菌感染症のリスクが高いとは言えないが、今後、国外より持ち込まれた髄膜炎菌が定着する可能性は否定できない。そのため、エクリズマブ投与症例の抗菌薬を予防内服する期間や髄膜炎菌ワクチンの追加接種について、更なる検討が必要である。また、髄膜炎菌 B 群に対する免疫を誘導し、安全性の高いワクチンの開発が期待される。

2. 肺炎球菌, インフルエンザ菌 b 型

髄膜炎菌と同様に莢膜を有する菌であるが、肺炎球菌, インフルエンザ菌 b 型は C3 が関与する免疫反応で排除されるため、エクリズマブによる感染リスクの増大は限定的であると考えられる。わが国では、2012 年に肺炎球菌, インフルエンザ菌 b 型に対する定期予防接種が導入された。比較的高い接種率で推移しているが、免疫能の未発達な小児に対するエクリズマブ使用にあたっては、必ず予防接種歴を確認し、未接種の場合には速やかに接種すべきである。

有害事象

頻度は低いものの、エクリズマブ投与によりインフュージョンリアクション (急性輸注反応) を生じることがある。これは、薬剤による過敏性反応のうち非免疫学的機序によって生じるものとされる。臨床試験では投与中止が必要な有害事象の報告はなかったが、循環不全や呼吸不全を生じた場合には投与を中止し適切な処置が必要である¹⁵⁾。自験例では、エクリズマブ投与 30 分後に顔面の浮腫, 血圧低下を生じた。エクリズマブ投与に先行して抗ヒスタミン薬の点滴静注を実施することで症状の改善が得られた。

Kanakura らは、発作性夜間血色素尿症の症例に対し、日本国内でエクリズマブを使用した際の有害事象を調査した。29 例の調査 (プラセボ対照が 44 例) で、頭痛 (エクリズマブ 51.7%・プラセボ対照 20.5%), 鼻咽頭炎 (41.4%・11.4%), 嘔気 (20.7%・6.8%), 下痢 (13.8%・6.8%), 湿疹 (10.3%・0%), 発熱 (10.3%・4.5%), 嘔吐 (10.3%・6.8%) と報告している¹⁶⁾。

今後の問題

補体制御異常が介在する aHUS に対するエクリズマブの効果は従来の血漿療法を凌駕すると考えられる。一方で、エクリズマブの導入によって aHUS の長期管理が可能になり、新たな問題点も出現してきた。髄膜炎菌をはじめとする細菌感染症の危険性や、長期使用についての安全性への懸念、また、きわめて高価な薬剤であり医療資源への影響が大きいことなどがあげられる。

aHUS の症例のなかには、初回のエピソードを血漿交換療法およびステロイドパルス療法で治療した後、免疫抑制薬を使用して半年後に漸減中止し、1 年以上寛解が維持できているという報告もある¹⁴⁾。Ardissino らは、補体制御異常の原因遺伝子が判明し、エクリズマブによる治療で寛解が得られた 22 例のうち、試験参加の同意が得られた 10 例に対し投与中止を試みて報告した。この検討では、TMA の再発を発見するため、自宅での尿検査紙による検尿を週に 3 回実施し、尿潜血が認められれば直ちに病院で血小板数, 血色素濃度, ハプトグロビン, LDH, クレアチニン, 破碎赤血球, 蛋白尿, 血尿を評価することとした。10 例のうち 5 例で尿潜血が認められ、その 5 例中 3 例は同剤中止後 6 週間以内に TMA 症状が再発したが、同剤による治療で再寛解が得られた。他の 7 例については、TMA 症状の再発を認めず経過した¹⁷⁾。この報告は、aHUS の原因遺伝子が判

明している症例のなかに、治療により寛解後にエクリズマブを中止できる例がある可能性を示している。ただし、再発時の血小板数やLDHなどのデータが示されておらず、再投与時の血清クレアチニン値は2.8 mg/dL(4.3歳)、2.3 mg/dL(37.7歳)、3.4 mg/dL(10.9歳)と高値であり、水面下での補体活性化による血管内皮細胞障害が相当進行していた可能性が高い。尿潜血よりも早期にTMA症状を検知できるバイオマーカーの開発が急務であり、エクリズマブの投与期間については更なる検討が必要である。

aHUSは腎血管のみを傷害する疾患ではない。明らかなTMA症状がない期間でも、持続的な補体活性化は生じており、血管内皮障害や内皮下の血管構造にダメージを与え続け、心血管系合併症の原因となる血管狭小化が進行していると考えられる¹⁸⁾。このことは、aHUSで末期腎不全となった透析患者において心血管系の合併症が多いことや、腎移植が実施されたaHUSの症例では移植腎機能予後が不良であることから理解しやすい。

すでに述べたように、aHUSはその原因となった遺伝子異常によって生命予後、腎機能予後の差異が大きい疾患である。背景にある遺伝子異常やエクリズマブ投与前の臨床経過、同剤投与中に残存する補体活性の程度によって、最適なエクリズマブ治療法を検討する必要がある。内皮細胞レベルにおける補体活性の評価によって、臨床的寛解のために最低限必要なエクリズマブの投与間隔が決定できるとする報告¹⁹⁾もあり、今後の進展が期待される。

aHUSに対するエクリズマブ治療は発展途上にある。わが国においてaHUS治療ガイドラインを策定し、さらに症例レジストリを用いて知見を集積することで、aHUSの再発リスクと治療に要するコストをいずれも低減し、ベネフィットを最大化しうる新たなエビデンスの確立につなげたい。

利益相反自己申告：旅費；澤井俊宏 アレクシオンファーマ

文 献

- 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.
- Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 2013 ; 33 : 479-492.
- Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Experimental Nephrol* 2014 ; 18 : 4-9.
- 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 : 37-44.
- McKeage K. Eculizumab : a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs* 2011 ; 71 : 2327-2345.
- 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, Nurnberger 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.
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojciak CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 552-559.
- Keating GM. Eculizumab : a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013 ; 73 : 2053-2066.
- Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D, Livio M, Mecca G, de Gaetano G, Donati MD. Treatment of the hemolytic uremic syndrome with plasma. *Clin Nephrol* 1979 ; 12 : 279-284.
- 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.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676-1687.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremieux-Bacchi V, French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 643-657.
- 澤井俊宏, 池田勇八, 坂井智行. 【血栓性微小血管症(TMA:TTP/HUS)の最新知見】補体制御異常症による非典型溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法. 腎と透析 2013 ; 74 : 1109-1112.
- Kaplan BS, Ruebner RL, Copelovitch L. Eculizumab treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2012 : 1-10.
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J,

- Kinoshita T, Bedrosian CL, Valentine ME, Khursigara G, Ozawa K, Omine M. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol* 2011 ; 93 : 36-46.
17. Ardissino 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* 2014 Mar 25. Epub ahead of print.
18. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014 ; 10 : 174-180.
19. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014 Feb 14. Epub ahead of print.