

小児腎臓病学の進歩

Recent progress in pediatric nephrology

辻 章志 金子一成

Shoji TSUJI and Kazunari KANEKO

はじめに

小児腎臓病学は、小児期にみられる糸球体疾患、尿細管疾患、全身性疾患に伴う腎障害、あるいは急性腎障害、慢性腎不全といった成人と同様の疾患のほかに、先天性疾患(発生異常)や遺伝子異常による腎外症状を伴う疾患など、成人には稀な疾患をも対象とする学問である。

2017年、小児腎臓病学のさまざまな分野や疾患について、多くの新しい知見が報告されたが、本稿では限られた誌面の都合上、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS)と特発性ネフローゼ症候群(idiopathic nephrotic syndrome : INS)についての最近の話題を紹介する。

非典型溶血性尿毒症症候群に関する話題

1. わが国における非典型溶血性尿毒症症候群の疾患概念の変遷

2013年に日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診断基準」が作成された^{1~4)}。これによれば、aHUSは狭義のaHUS、すなわち、遺伝性の補体制御異常や抗H因子抗体などの補体制御異常によるものだけでなく、二次性血栓性微血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)を含む、広義のaHUSとして定義されていた。しかし、国際的には二次性TMAはaHUSには含まない方向性であること^{5,6)}や、凝固系に関連する因子の遺伝子異常もaHUSの原因として判明してきていること、また、適応症でない二次性TMAに対しても抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブの使用が見受け

られたことなどから、診断基準の見直しが行われた。その結果、2016年の診療ガイドでは、aHUSを「細血管性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害の3徴候を認めるTMAのうち、志賀毒素産生性大腸菌(Shiga-toxin-production *E. coli* : STEC) HUS、血栓性血小板減少性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)、二次性TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP症候群、移植後などによるTMA)を除いたもの」とする変更がなされた^{7~9)}。これらの経緯は、日本腎臓学会から2016年に刊行された「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」に記載されている^{7~9)}。

2. 非典型溶血性尿毒症症候群の疫学

aHUSの発症頻度は、成人と小児で若干の差はあるものの、人口100万人当たり1年間に2~3人程度と考えられている¹⁰⁾。一方、わが国の発症数に関して正確な数字は不明であるが、2015年の時点では100人前後がaHUSと診断されている¹¹⁾。

病因としては、1998年のWarwickerらによる補体H因子(complement factor H : CFH)の遺伝子異常に関する報告¹²⁾を契機に、補体因子(C3や補体B因子)の機能獲得変異、補体制御因子(補体I因子やmembrane cofactor protein)の機能喪失変異、凝固関連因子(トロンボモジュリン、ジアシルグリセロールキナーゼ ϵ やプラスミノゲン)の機能喪失変異、CFHの活性を阻害する自己抗体患者にみられる遺伝子異常などがaHUSの病因として報告されている¹³⁾。

わが国の小児のTMAの実態は長らく不明であったが、最近、全国調査の結果がAshidaらによって報告された¹⁴⁾。それによるとわが国のTMAの小児患者は258例で、その内訳はSTEC-HUSが64.3%と最も多く、それ以外はaHUSが15.5%、二次性TMA 10.1%、TTP 5.8%であったという。

3. 非典型溶血性尿毒症症候群に対する治療の変遷

aHUS に対する治療は、血漿輸注や血漿交換療法などの血漿療法が補体関連 aHUS に対する第一選択の治療と位置づけられてきた¹⁵⁾。血漿療法は正常な補体関連蛋白の補充と異常補体関連蛋白や抗 CFH 抗体、内皮細胞傷害因子、血小板過凝集因子などの除去により治療効果を示すと考えられた。しかし、血漿療法は抗 H 因子抗体が病因となっている aHUS 症例には有効であるが、他の補体調節因子異常に対する治療効果は限られていた¹⁶⁾。また、長期的には TMA の再発や腎不全の進行による死亡例が多かった¹⁷⁾。しかし 2009 年に Nürnbergger らが、2 例の aHUS に対するエクリズマブの劇的な治療効果を初めて報告¹⁸⁾して以来、aHUS の治療戦略は大きく変化した。エクリズマブ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補体 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるが、補体 C5 に結合することで C5b-9(膜侵襲複合体)の形成を抑制し、内皮細胞傷害の進展を抑制すると考えられている。わが国でも 2013 年にエクリズマブが aHUS に対して適応症として保険適用に追加され、aHUS に対するエクリズマブの効果と安全性についての報告が散見される。Ito らは、日本人の aHUS 小児患者 10 例(男児 4 例, 女児 6 例, 年齢中央値 0.95 歳)におけるエクリズマブの有効性と安全性を後方視的に検討している¹⁹⁾。それによると、10 例のうち原因となる遺伝子変異は 5 例で、また 2 例においては補体 H 因子に対する自己抗体が認められたという。エクリズマブの投与前は 7 例が血漿療法に抵抗性で、3 例は血漿療法に依存している状態であったが、エクリズマブの投与開始後はすべての患者において速やかに血液学的寛解が得られ、血漿療法中止に成功したという。また、定期的なエクリズマブ治療下において TMA を再発した患者はなく、重篤な有害事象も認められなかったとしている。また、2017 年には Terano らにより aHUS に対する 4 例のエクリズマブの使用経験が報告されている(1 例は後に STEC-HUS と確定診断されたため投与中止)²⁰⁾。それによれば、いずれの症例でもエクリズマブは著効し、現在まで再発を認めていないという。この論文の著者らは、aHUS に対するエクリズマブによる治療について、「きわめて有効な治療であるが、急性期に aHUS の確定診断をする難しさ、髄膜炎菌感染の危険性、infusion reaction といった副作用や、慢性期に入ったときにいつ中止するかについての明確な基準がないことが今後の課題である」としている。髄膜炎菌感染症については、2016 年に発作性夜間ヘモグロビン尿症に対してエクリズマブを使用されていた女性が同菌による敗血症で死亡する事例がわが

国において発生している。この女性は髄膜炎菌ワクチンを接種していた。2017 年 10 月に国立感染症研究所から発行された病原微生物検出情報にも「エクリズマブ使用患者においては髄膜炎菌ワクチン接種を受けていても侵襲性髄膜炎菌感染症に対してハイリスクである」とのタイトルで、エクリズマブ使用中の髄膜炎菌感染症に対する注意喚起が掲載された²¹⁾。米国においてはエクリズマブ投与患者は、たとえ髄膜炎菌ワクチンを接種済み(複数種類のワクチン接種を推奨)であっても、投与期間中は抗菌薬(ペニシリン)を予防投与することが推奨されている²¹⁾。

小児の特発性ネフローゼ症候群に関する話題

小児においてネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)は、小児人口 10 万人当たり年間発症率 2~7 人、累積有病率 16 人前後と、小児期に比較的良好にみられる慢性腎臓病である²²⁾。蛋白尿の出現する原因・時期によって特発性(idiopathic)、症候性(secondary)、および先天性(congenital)に分類されるが、特発性 NS (idiopathic NS: INS)が全体の 90% を占める。さらに小児の INS では 80% 以上を微小変化型 NS (minimal change nephrotic syndrome: MCNS)が占めるため、小児期の NS は 70% 以上が MCNS であるといえる。この点は成人の NS の疫学とは大きく異なる²²⁾。小児の INS においては、巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)が MCNS に次いで多いが、MCNS と FSGS の異同については、異なる病因による別々の疾患であるのか、一つの疾患の早期型・軽症例(MCNS)と進行型・重症例(FSGS)であるのかについては、長年議論されているが結論をみていない^{23,24)}。

特発性という名の通り、MCNS と FSGS を代表とする INS の病因、すなわち「なぜ大量の蛋白尿が突然出現するのか」という点については、いまだに結論は出ていないが、ここ数年、いくつかの興味深い知見が報告されているので紹介する。

1. 特発性ネフローゼ症候群の病因論の変遷

INS の病因論については、1974 年に Shalhoub が提唱した「リンパ球機能異常説」が長く信じられてきた²⁵⁾。すなわち、①INS の患者ではステロイドが速やかに著効を示すこと、②INS の患者は麻疹に罹患すると寛解すること、③悪性リンパ腫の患者に INS の合併が多いこと、④INS の患者リンパ球は培養上清中に血管透過性亢進因子を放出すること、⑤INS の患者の再発は上気道炎の際に有意に多いこと、などの事実から、「INS 患者の T 細胞を主体とするリンパ球

には機能異常が生じており、何らかの血管透過性亢進因子を過剰に産生する。それらの血管透過性亢進因子が腎糸球体毛細血管の蛋白透過性を亢進させ、大量の蛋白尿を引き起こす」と考えられてきた^{26,27)}。実際、INSの患者がアフエレーシス(血漿成分除去)のみで、ステロイドや免疫抑制薬の投薬なく、寛解に至ることがあること²⁸⁾や、INSの妊婦から出生した新生児が出生直後から高度蛋白尿(1日7g)を呈したものの生後3週間で自然消失したこと²⁹⁾などからも、何らかの血管透過性亢進因子がINSの蛋白尿の出現に関与していることは疑う余地がない。しかしながら、いまだにINSにおいて、腎糸球体毛細血管の透過性亢進因子として再現性と臨床との整合性をもって特定された病因分子は発見されていない。

最近、がんなどの病因論で使われる“Two-hit theory”という仮説が、INSの病因論としても提唱されている。発がんにおける“Two-hit theory”は、「発がんには、がん抑制遺伝子の対立遺伝子の両方が変異あるいは欠失などにより機能を失う必要がある」という考え方であるが、INSの病因論としての“Two-hit theory”は「免疫学的異常や腎糸球体の異常(特にポドサイトの異常)の素因を有する患者において、何らかの原因(アレルギーや感染)が契機となり、腎糸球体においてポドサイトの足突起の癒合や平坦化を特徴とする形態変化が起こり、持続的かつ大量の蛋白尿が出現する」というものである³⁰⁾。前述したように、患者の免疫学的背景や腎糸球体の異常に関する報告は多いが³¹⁾、ここ数年はINSを引き起こす感染に関する研究報告も増えている。そこで、本稿では上気道感染とINSの発症や再発との関連に関する最近の話題を紹介する。

2. 小児の特発性ネフローゼ症候群の発症や再発におけるウイルス感染の意義

小児においては、上気道感染を契機にINSの発症や再発が認められることは30年以上前から知られている³²⁾。具体的には、約70%のINSの再発が上気道感染を契機として起こる³²⁾。上気道感染とINSの発症や再発を結びつける分子メカニズムは全く解明されていなかったが、ここ数年興味深い知見が報告されている。

1) 特発性ネフローゼ症候群の病態における Toll 様受容体の関与

近年、免疫学領域で注目されている自然免疫は、細菌、ウイルス、寄生虫などの病原体の初期認識、貪食・消化、およびその後の炎症反応の惹起や獲得免疫の誘導に重要な役割を果たす免疫システムで、マクロファージ、好中球や樹状細胞などの食細胞が中心的役割を担っている。これら

の細胞は病原体が固有に有する分子構造(pathogen-associated molecular patterns : PAMPs)を認識するパターン認識受容体(pattern recognition receptors : PRRs)を発現し、このPRRsを介して活性化シグナルを伝達する。Toll様受容体(Toll-like receptors : TLRs)ファミリーは代表的なPRRsで、ヒトでは13種類報告されており、それぞれが細菌、ウイルス、寄生虫などの蛋白質、脂質、核酸といった異なるPAMPsを認識する。異なるTLRsはアダプター分子によってシグナル伝達経路が異なるのみならず、最終的な遺伝子発現も異なる。主なシグナル伝達経路としてはMyD88依存経路とTRIF依存経路がある。前者はNF- κ B(nuclear factor- κ B)の活性化を通じて炎症反応誘導にかかわり、後者はIRFと呼ばれる転写因子を活性化し、最終的にタイプ1インターフェロンを誘導し抗ウイルス反応にかかわる。

最近、INSの発症や再発時に、患者の末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells : PBMC)のTLR-3やTLR-4の発現が増強しているという報告が散見される^{33,34)}。Mishraらは40例のステロイド感受性INS(うち25例が初発・再発中で15例は寛解中。組織型は主にMCNS)、30例のステロイド抵抗性INS(組織型は主にFSGS)、そして23例の対照小児のPBMCを用いてTLR-3、TLR-4、そしてCD80のmRNAの発現量を比較検討した結果、これらの分子のmRNA発現量は初発・再発中のステロイド感受性INSの患者でのみ増強していた一方、ステロイド抵抗性INSの患者ではむしろ正常対照よりも減少していたという³⁴⁾。同時に尿中のCD80排泄量も初発・再発中のステロイド感受性INSで増加していたことから、これらがMCNSの発症や再発に関与するのみならず、MCNSとFSGSの鑑別のバイオマーカーとしても期待できるとしている。

TLR-3は細胞内に局在し、ウイルスの二本鎖RNA(dsRNA)を認識する一方、TLR-4は細胞表面に存在し、ウイルス由来の糖、脂質、蛋白質を認識する³⁵⁾。したがって、これらのTLRsの発現が増強している事実は、INSの再発の多くが上気道感染を契機とすることと符合する結果である。またCD80は抗原提示細胞がT細胞を活性化する際に抗原提示細胞表面に発現する分子で、B7-1とも呼ばれている。CD80のリガンドには、T細胞の活性化を行うCD28と、T細胞の活性化を抑制するヒト細胞障害性Tリンパ球抗原-4(cytotoxic lymphocytes-associated antigen4 : CTLA-4)の2種類がある³⁶⁾。CTLA-4は主に制御性T細胞(regulatory T cell : Treg)から分泌される³⁷⁾。2004年、Reiserらは、ネフローゼ症候群のモデルとして α 3-integrinノックアウトマウスを用いてポドサイトの構造変化を研究する過程で、

CD80が腎のポドサイトにも発現していることを発見し、ポドサイトが抗原提示細胞としての機能を有する可能性をはじめて示した³⁸⁾。彼らはその論文のなかで「ポドサイトにおけるCD80の発現がポドサイトの構造変化、および蛋白尿を惹起する」という仮説を提唱した。それを受けて多くの *in vitro* および *in vivo* の実験が行われ、ポドサイトに発現するCD80がMCNSの病因にかかわる重要な分子であると認識されるに至った^{34,39~41)}。しかしながら、再現性において疑問を呈する意見も多い^{42~44)}。

2) 特発性ネフローゼ症候群の再発における肺胞サーファクタント蛋白の関与

2017年開催された米国腎臓学会 (Kidney week 2017)において、気道感染がMCNSの再発を引き起こすメカニズムについて興味深い発表があったので紹介する。Lanaspaらによると、MCNS患者が上気道炎で再発する際には、血清中の肺サーファクタント蛋白であるSP-A (surfactant protein A)とSP-D (surfactant protein D)の濃度が上昇し、それがシグナル調節蛋白質- α (signal-regulatory protein- α : SIRP α)を活性化させる結果、ポドサイトの足突起消失などの構造変化をきたし、蛋白尿を出現させるとしている⁴⁵⁾。この推論は、MCNS患者の再発時に採取した血清中のSP-AとSP-Dが上昇していること、および再発時の患者血清を培養ポドサイトに添加してSIRP α を刺激すると、PTPN11 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11)が放出され、それがネフリンを脱リン酸化させ、ポドサイトのNF- κ Bの活性化、CD80や炎症促進性のサイトカイン産生促進、そして構造変化を起こした、という結果に基づいている。

SIRP α は細胞質領域にチロシンリン酸化部位を含む膜貫通蛋白質で、樹状細胞やマクロファージ、あるいは神経細胞やミクログリアに発現している。最近、SIRP α はポドサイトにも発現し、腎糸球体における主要なチロシンリン酸化蛋白質の一つとしてポドサイトの構造と機能の調節に関与していることが明らかとなった^{46~48)}。また、肺胞II型上皮細胞やクララ細胞で主に産生されるSP-AとSP-Dは間質性肺炎の有用なバイオマーカーとして知られているが、SIRP α のアゴニストでもある⁴⁹⁾。したがって、上気道炎の際に血清中のSP-AとSP-Dの濃度が上昇し、それがポドサイトのSIRP α の異常を引き起こして再発に至るといふ仮説は説得力がある。

3) 小児の特発性ネフローゼ症候群の発症や再発を起こしやすい特定のウイルス

上気道炎、いわゆるかぜ症候群を引き起こす原因微生物は、80~90%がウイルスで、主な原因ウイルスとしては、

ライノウイルス、コロナウイルスが多く、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなどが続く。小児のINS患者は、かぜ症候群に罹患した際に再発を起こしやすいことはよく知られているが、その原因ウイルスを検討した報告³²⁾では、RSウイルス、インフルエンザウイルスA、B、パラインフルエンザウイルス1、2、3、水痘・帯状疱疹ウイルス、アデノウイルスなどさまざまであり、特異的な病原体が再発に関与するという考えはなかった。しかし2017年、2つの施設から特定のウイルスの感染が再発に関与しているとする報告があったので紹介する。

a. ヒトライノウイルス

Kidney week 2017において台湾のChing-Yuangは、ライノウイルス (human rhinoviruses: HRV)感染が患者の腎ポドサイトのCD80の発現増強を招き、再発を引き起こすといふ仮説を提唱した⁵⁰⁾。演者はHRVによる上気道炎の際に再発した32例のMCNS患者を対象として、PBMCと腎生検組織を用いて検討を行い、対照小児に比して患者のPBMCのCD80陽性T細胞とCTLA陽性T細胞の比率、およびTh17細胞とTregの比率が再発時に著明に上昇しているが、寛解期には正常化するとしている。さらに、再発時に腎生検を行ったMCNS患者の腎組織を用いた免疫染色による検討では、腎糸球体のCD80は強く染色されたが、CTLA-4の染色は弱かったとしている。以上の結果から、「HRV感染によりMCNS患者のPBMCのCD80/CTLA-4比が高値となり、Th17/Treg比の増加をもたらす結果、ポドサイトのCD80の発現が増強し構造変化をきたすため、蛋白尿が出現し再発に至るもの」と推察している。

b. Epstein-Barr (EB)ウイルス

EBウイルスは、1964年、赤道アフリカの小児に多発するバーキットリンパ腫の培養細胞から見出されたヘルペスウイルスに属する二本鎖DNAウイルスで、ヒトヘルペスウイルス4型(HHV4)とも呼ばれる。EBウイルスを含むヘルペスウイルスの特徴としてBリンパ球を中心に潜伏感染をきたすことがあげられる⁵¹⁾。最近、フランスのDossierらは、初発のINSの小児患者において、EBウイルスの直近の感染や再活性化所見がみられたことから、INSにおけるEBウイルスの病因的意義を提唱している^{52,53)}。彼らによれば、①INSを発症した小児において、約半数にEBウイルスのDNAの増幅がみられること、②ステロイド感受性INSの小児で既報の一塩基多型が存在する遺伝子座(6p21.32)はEBNA1 (Epstein-Barr virus nuclear antigen 1)に対する抗体産生能と関連すること、③リツキサンでB細胞を枯渇させるとINSが寛解するが、EBウイルスが持続感染する細

胞は B 細胞であること、などの事実を EB ウイルス病因説の根拠としてあげている⁵³⁾。

4) 再発予防のためのステロイド投与法の工夫

これまで述べてきたように、長年、上気道感染が小児の INS 患者の再発を引き起こす最大の要因と認識されていたにもかかわらず、寛解状態にある INS 患者が上気道感染に罹患した際にどのように再発予防を行うか、という治療戦略はあまり検討されてこなかった。しかし 2011 年にインドのグループが、少量のステロイドで寛解を維持している頻回再発型の INS の小児患者を対象に、彼らが上気道感染などの感染症に罹患した際、ステロイドを 1 週間増量(隔日投与から連日投与へ変更)することで再発回数を減らすことができるという報告をした⁵⁴⁾。しかし、この研究は盲検化されていないことや感染の定義が明確でないことなどから、英国では 2014 年から PREDNOS 2 と呼ばれる臨床治験が行われている⁵⁵⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 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, Joint Committee of the Japanese Society of N, the Japan Pediatric 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 Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 4-9.
- 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. *Pediatr Int* 2014 ; 56 : 1-5.
- 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, 日本腎臓学会, 日本小児科学会. 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. *日児腎誌* 2013 ; 26 : 364-366.
- 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.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraqe AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Fremeaux-Bacchi V, International HUS. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 15-39.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 60.
- 香美祥二, 岡田浩一, 南学正臣, 要 伸也, 丸山彰一, 安田隆, 加藤秀樹, 吉田瑤子, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 伊藤秀一, 藤丸季可, 藤村吉博, 宮川義隆, 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会, 日本腎臓学会, 日本小児科学会, 日本血液学会, 日本血栓止血学会. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015. *日腎会誌* 2016 ; 58 : 62-75.
- Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S, Joint Committee for the revision of clinical guides of atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 536-543.
- Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S, Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. *Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Pediatr Int* 2016 ; 58 : 549-555.
- Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014 ; 36 : 399-420.
- 小林ひとみ, 武井正美. 【新たな免疫制御治療】抗 C5 抗体療法. *日大医誌* 2017 ; 76 : 28-30.
- Warwicker P, Goodship TH, 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.
- 宮田敏行, 秋山正志, 中村敏子. 【血栓性微小血管症(TMA)】aHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)の遺伝子解析. 血栓と循環 2016 ; 24 : 34-42.
- Ashida A, Matsumura H, Sawai T, Fujimaru R, Fujii Y, Shirasu A, Nakakura H, Iijima K. (FR-PO134) Clinical presentation and outcome in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy : a nationwide survey during 2012-2015. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 435.
- 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.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-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.

17. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1844–1859.
18. Nurnberger J, Philipp T, Witzke 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* 2009 ; 360 : 542–524.
19. Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 265–272.
20. Terano C, Ishikura K, Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Practical issues in using eculizumab for children with atypical hemolytic uremic syndrome in the acute phase : a review of 4 patients. *Nephrology (Carlton)* 2017.
21. 花岡 希, 砂川富正. エクリズマブ使用患者においては髄膜炎菌ワクチン接種を受けていても侵襲性髄膜炎感染症に対してハイリスクである. *IASR* 2017 ; 38 : 208.
22. Kaneko K, Tsuji S, Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome : a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J Pediatr* 2015 ; 11 : 21–28.
23. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : 522–526.
24. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS : manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 768–776.
25. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974 ; 2 : 556–560.
26. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 872–878.
27. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003 ; 362 : 629–639.
28. Kobayashi T, Ando Y, Umino T, Miyata Y, Muto S, Hironaka M, Asano Y, Kusano E. Complete remission of minimal-change nephrotic syndrome induced by apheresis monotherapy. *Clin Nephrol* 2006 ; 65 : 423–426.
29. Lagrue G, Niaudet P, Guillot F, Lang P. Pregnancy and glomerulonephritis. *Lancet* 1989 ; 2 : 1037.
30. Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease : a "two-hit" podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 645–649.
31. Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease : molecular mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 2179–2189.
32. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986 ; 108 : 378–382.
33. Jamin A, Dehoux L, Dossier C, Fila M, Heming N, Monteiro RC, Deschenes G. Toll-like receptor 3 expression and function in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015 ; 182 : 332–345.
34. Mishra OP, Kumar R, Narayan G, Srivastava P, Abhinay A, Prasad R, Singh A, Batra VV. Toll-like receptor 3 (TLR-3), TLR-4 and CD80 expression in peripheral blood mononuclear cells and urinary CD80 levels in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1355–1361.
35. 松本美佐子, 瀬谷 司. Toll 様受容体の機能. *生化学* 2009 ; 81 : 156–164.
36. 金子一成, 辻 章志, 木全貴久. 免疫系とポドサイト. *小児内科* 2017 ; 49 : 504–509.
37. Tsuji S, Kimata T, Yamanouchi S, Kitao T, Kino J, Suruda C, Kaneko K. Regulatory T cells and CTLA-4 in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2017 ; 59 : 643–646.
38. Reiser J, Mundel P. Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2246–2248.
39. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, Johnson RJ. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 260–266.
40. Jain N, Khullar B, Oswal N, Banoth B, Joshi P, Ravindran B, Panda S, Basak S, George A, Rath S, Bal V, Sopory S. TLR-mediated albuminuria needs TNFalpha-mediated cooperativity between TLRs present in hematopoietic tissues and CD80 present on non-hematopoietic tissues in mice. *Dis Model Mech* 2016 ; 9 : 707–717.
41. Khullar B, Balyan R, Oswal N, Jain N, Sharma A, Abdin MZ, Bagga A, Bhatnagar S, Wadhwa N, Natchu UCM, George A, Rath S, Bal V, Sopory S. Interaction of CD80 with Neph1 : a potential mechanism of podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 2017. Epub ahead of print.
42. Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ; 310 : F335–341.
43. Delville M, Baye E, Durrbach A, Audard V, Kofman T, Braun L, Olagne J, Nguyen C, Deschenes G, Moulin B, Delahousse M, Kesler-Roussey G, Beaudreuil S, Martinez F, Rabant M, Grimbert P, Gallazzini M, Terzi F, Legendre C, Canaud G. B7-1 blockade does not improve post-transplant nephrotic syndrome caused by recurrent FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 2520–2527.
44. Gagliardini E, Novelli R, Corna D, Zoja C, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. B7-1 is not induced in podocytes of human and experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 999–1005.
45. Lanasa M, Andres-heraldo A, Cicerchi C, Johnson RJ. (FR-

- PO134) Novel role for podocyte SIRP α and pulmonary surfactants in minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 435.
46. Kurihara H, Harita Y, Ichimura K, Hattori S, Sakai T. SIRP α -CD47 system functions as an intercellular signal in the renal glomerulus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F517-527.
47. Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T. SIRP α interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm. *FEBS J* 2012 ; 279 : 3010-3021.
48. Takahashi S, Tomioka M, Hiromura K, Sakairi T, Hamatani H, Watanabe M, Ikeuchi H, Kaneko Y, Maeshima A, Aoki T, Ohnishi H, Matozaki T, Nojima Y. SIRP α signaling regulates podocyte structure and function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 305 : F861-870.
49. Fournier B, Andargachew R, Robin AZ, Laur O, Voelker DR, Lee WY, Weber D, Parkos CA. Surfactant protein D (Sp-D) binds to membrane-proximal domain (D3) of signal regulatory protein alpha (SIRP α), a site distant from binding domain of CD47, while also binding to analogous region on signal regulatory protein beta (SIRP β). *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 19386-19398.
50. Ching-Yuang L. (FR-OR022) Rhinovirus-induced defect of CTLA-4 expression plays a critical role in relapse of childhood idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 42.
51. 菅野祐幸. EB ウイルスの基礎と感染病理. *信州医誌* 2016 ; 64 : 173-181.
52. Dossier C, Sellier-Leclerc AL, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englender M, Madhi F, Charbit M, Ulinski T, Simon T, Jacqz-Aigrain E, Deschenes G. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 2325-2331.
53. Dossier C, Jamin A, Deschenes G. Idiopathic nephrotic syndrome : the EBV hypothesis. *Pediatr Res.* 2017 ; 81 : 233-239.
54. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 63-69.
55. Webb NJ, Frew E, Brettell EA, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Christian M, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Finlay ER, Gilbert RD, Booth J, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives NJ, group Ps. Short course daily prednisolone therapy during an upper respiratory tract infection in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (PREDNOS 2) : protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014 ; 15 : 147.