

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2023

aHUSの診断・治療・検査の ポイントと解説

※p16にaHUSの診療フローチャートを掲載しております。

.....

【監修】丸山 彰一 先生 (名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授)
加藤 規利 先生 (名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科 講師)

🔍 情報サイトのご案内

aHUS Source

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)
医療関係者向け情報サイト
<https://ahussource.jp/physicians>



ユルトミリス.jp

ユルトミリス®製品情報サイト
<https://ultomiris.jp>



ソリリス.jp

ソリリス®製品情報サイト
<https://soliris.jp>



⚠️ ここが改定されました

本診療ガイドの改定において、

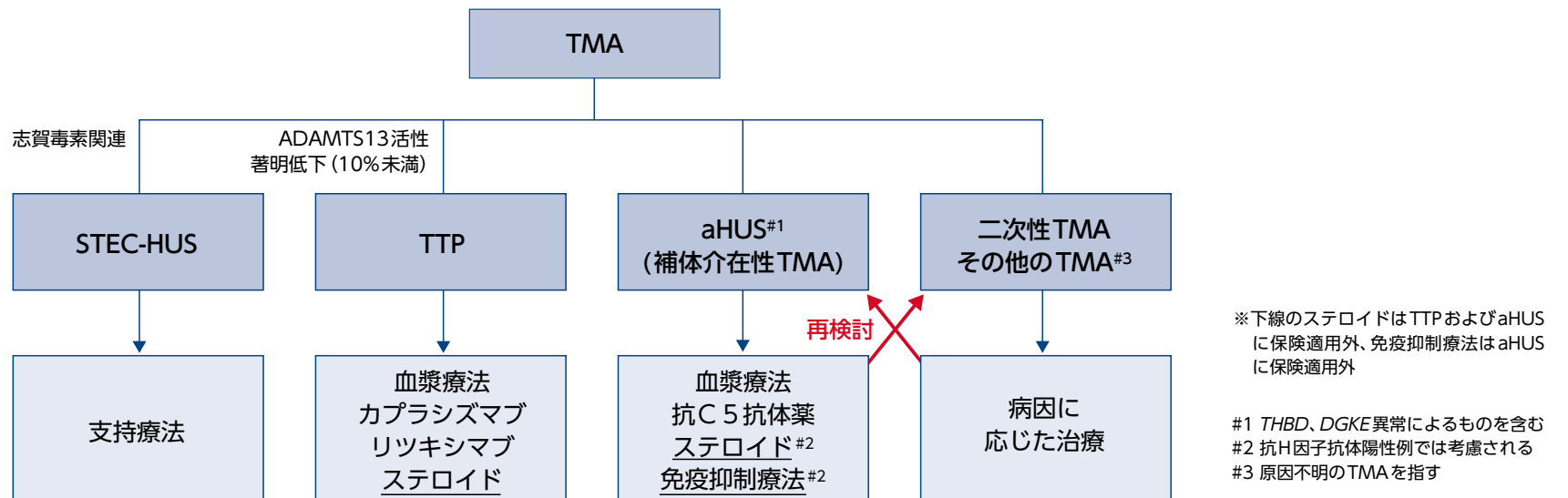
- aHUSが「補体介在性TMA」と定義され、原因不明のTMAは「その他のTMA」として「二次性TMA」とは別に新たに定義されました。 →p3図1参照
- 急性期に臨床的診断でaHUSと判断しても、その後の検査や経過によって二次性TMAであることが判明する場合もあり、逆に二次性TMAやその他のTMAと診断した症例が各病因に応じた治療を行っても軽快しない場合には、aHUSの可能性を再検討する必要があることから、従来の診療ガイドのアルゴリズムに診断の見直しを促す交差線が、aHUSと二次性TMA・その他のTMAの間に追加されました。 →p3図2参照
- aHUSの寛解導入治療について抗C5抗体薬治療に関するCQ「aHUSに対し抗C5抗体薬は推奨されるか」が設けられ、「抗C5抗体薬(エクリズマブ／ラブリズマブ)は一般にaHUS患者の病態(TMA)の寛解に有効であり、使用は推奨されるが(推奨グレード：1C)、aHUSは原因や病態が多岐にわたるため、実際の使用に関しては個別に判断する必要がある(推奨グレード：なし。)」と記載されました。 →p5参照
- 二次性TMAのうち妊娠、腎移植、高血圧緊急症については、aHUSと診断される症例が存在するため、特別な注意が必要であり、本診療ガイド第2章に鑑別診断、第6章に診断・治療に関する解説内容が追加されました。 →p9～10、15参照
- 妊娠関連aHUSが強く疑われる場合には、補体関連遺伝子の遺伝学的検査の結果を待たずに、非妊娠関連aHUSと同様に血漿交換もしくは抗C5抗体薬による治療を考慮するよう記載されています。 →p9参照
- 抗体関連型拒絶反応に関連する腎移植後TMAや免疫抑制薬に関連する腎移植後TMAにおいて、原因に対する治療に不応な症例ではaHUS(補体介在性TMA)を強く疑い、抗C5抗体薬による治療への変更を検討することが記載されています。 →p10参照
- aHUSの診療フローチャートが掲載され、診断・治療・検査の流れと関係性が視覚的に確認できるようになりました。 →p16参照

図1 aHUS定義の変遷

		TMA			
本邦診断基準 (2013年)	STEC-HUS	TTP	aHUS		
			補体制御異常 代謝関連 薬剤 感染 妊娠 自己免疫疾患 移植		
本邦診療ガイド (2015年)	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA (その他のTMA)	
			補体関連HUS	代謝関連 薬剤 感染 妊娠 自己免疫疾患 移植	
KDIGO (2016年)	STEC-HUS	TTP	一次性aHUS	二次性aHUS	
			補体介在性aHUS	妊娠 移植 悪性腫瘍 感染 薬剤 自己免疫疾患	
本診療ガイド (2023年)	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA	その他のTMA
			補体介在性TMA	妊娠 移植 高血圧緊急症 代謝関連 薬剤 感染 自己免疫疾患 悪性腫瘍	原因不明

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023. 東京医学社. p2. より一部改変
[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

図2 診断のアルゴリズム



TMAの徴候を認めた場合は、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを除外し、aHUSの臨床的診断に至る。
ただし、aHUSと二次性TMAの鑑別はしばしば困難であり、治療の経過によって診断の再検討が必要となることがある。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023. 東京医学社. p11. より一部改変
[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

aHUS 診療ガイド 2023 における aHUS の定義

本診療ガイドにおいては aHUS は、以下のように定義されています。

1. 先天性の補体関連遺伝子として *CFH*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB*、*THBD**、*DGKE** の 7 遺伝子における病的バリエント保有例
2. 後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例
3. TMA を呈し、STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的で、上記既知の遺伝子異常は認められないが臨床的に aHUS が疑われる例

※ *THBD*、*DGKE* における病的バリエント保有例は厳密には凝固関連 TMA とされるが、補体活性化にかかわる可能性が示唆されているため、aHUS のなかを含めている。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2023. 東京医学社. p.4.
[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2023

執筆者一覧

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド改定委員会

委員長 香美 祥二 徳島大学病院 病院長
副委員長 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

日本腎臓学会 岡田 浩一 埼玉医科大学 腎臓内科
南学 正臣 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科
要 伸也 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
池田 洋一郎 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
加藤 規利 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科
立俵 良崇 藤田医科大学 ばんだね病院 腎臓内科

日本小児科学会 芦田 明 大阪医科薬科大学 小児科
服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学
澤井 俊宏 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科
日高 義彦 南長野医療センター篠ノ井総合病院 小児科
山本 かずな 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科
松村 英樹 大阪医科薬科大学 小児科
日本血液学会 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部・血液内科
宮川 義隆 埼玉医科大学 血液内科
日本補体学会 井上 徳光 和歌山県立医科大学 分子遺伝学
日本移植学会 奥見 雅由 京都府立医科大学 泌尿器科

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2023. 東京医学社. p.iii.
[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

抗C5抗体薬に関する Clinical Question

CQ aHUSに対し抗C5抗体薬は推奨されるか

抗C5抗体薬(エクリズマブ/ラブリズマブ)は一般にaHUS患者の病態(TMA)の寛解に有効であり、使用は推奨されるが(推奨グレード: 1 C)、aHUSは原因や病態が多岐にわたるため、実際の使用に関しては個別に判断する必要がある(推奨グレード: なし)。

要約

本ガイド作成時において、抗C5抗体薬投与(エクリズマブ/ラブリズマブ)に関する二重盲検ランダム化比較試験(RCT)は存在せず、企業主導の治験(単群介入試験)や市販後調査、前向き観察研究、後ろ向き観察研究の情報にとどまる。

抗C5抗体薬の使用の有無で益と害の比較検討を試みたが、研究が行われた時期、期間、患者のベースラインデータが異なり、潜在的なバイアスの高い比較となるため、判定は困難であった。しかし、いずれの報告においても、抗C5抗体薬投与後に著明な血小板数上昇が確認され、有効であると判断した。

aHUSは発症頻度がきわめて低く、また重篤な疾患であるため、今後も比較対照試験が行われる可能性は低いと考えられる。以上より、エビデンスレベルは低いが、現時点での判断としてaHUSにおけるTMAの寛解導入に抗C5抗体薬の投与を推奨すると結論づけた。

一方で、aHUSの予後がおもに補体関連遺伝子の病的バリエーションの有無およびその種類、抗H因子抗体の有無によって異なることが報告されている。さらに、同一家系、同一症例において必ずしも経過が類似するとは限らない。以上から「aHUSは原因や病態が多岐にわたるため、実際の使用に関しては個別に判断する必要がある」と記載した。また、抗C5抗体薬投与下において髄膜炎菌感染の発症リスクが上がることから、治療方針に関しても総じて述べることは困難であり、益と害のバランスを考慮し、個別に判断する必要があると考えられる。

※ 本CQに関する詳細な解説は、「非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023」をご参照ください。

参考: エビデンスレベルの評価、推奨グレードのつけ方

Mindsガイドライン作成マニュアル2020に準じて、アウトカム全般に関する推奨の強さ、および全体的なエビデンスの強さの提示を行った。

推奨の強さの記載方法

推奨の強さ: 「1」強く推奨する

推奨の強さ: 「2」弱く推奨する(提案する、条件付きで推奨する)

(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

エビデンス総体のエビデンスの確実性(強さ)

A(強): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

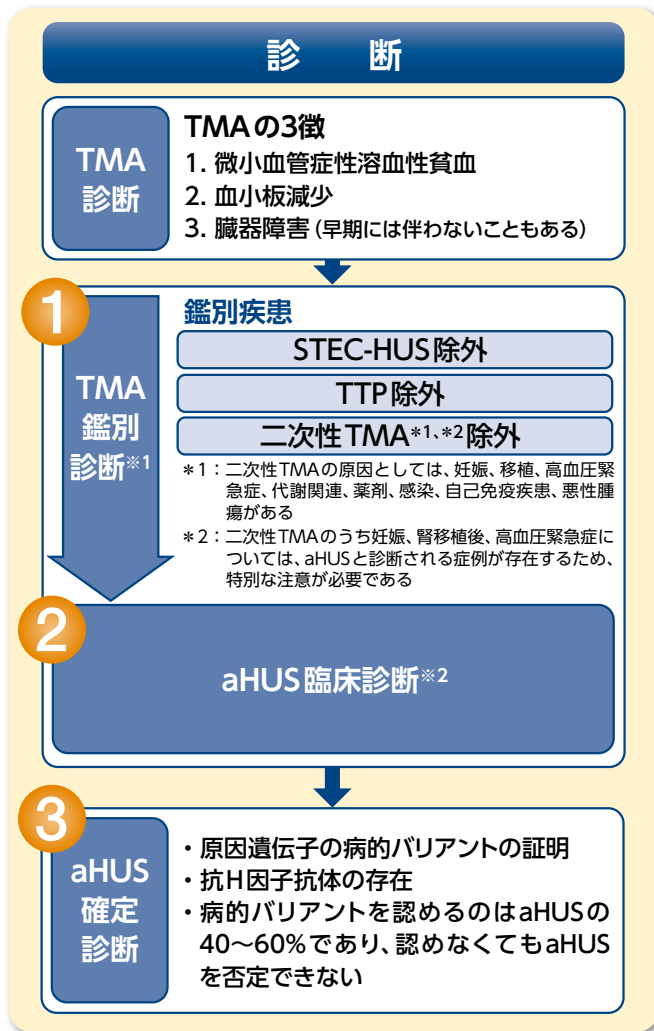
B(中): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある

C(弱): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

D(とても弱い): 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

推奨の強さと、エビデンスレベルの確実性は、Grade Grid法で投票を行い決定した。

aHUS の診療フローチャート：診断について



aHUS：非典型溶血性尿毒症症候群、LDH：乳酸脱水素酵素、STEC-HUS：志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、TMA：血栓性微小血管症、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病
^{*1}：鑑別診断の詳細は診断のアルゴリズム (P3図2) 参照
^{*2}：aHUSの定義はP4参照

血清LDH増加を伴う血小板減少を認めた場合、TMAを鑑別診断に挙げる

1 TMA 鑑別診断

TMAの3徴 (溶血性貧血、血小板減少、臓器障害) を認めるTMAのうち、**STEC-HUS、TTP、二次性TMAが否定的であれば、臨床的にaHUSと診断**

- ① **STEC-HUS除外**：STEC感染の否定
- ② **TTP除外**：ADAMTS13活性が10%以上の場合はTTP除外
- ③ **二次性TMA^{*1,*2}除外**：基礎疾患が無い
基礎疾患治療後も急性腎障害が進行

^{*1}：二次性TMAの原因としては、妊娠、移植、高血圧緊急症、代謝関連、薬剤、感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍がある

^{*2}：二次性TMAのうち妊娠、腎移植後、高血圧緊急症については、aHUSと診断される症例が存在するため、特別な注意が必要である

2 aHUSの3徴

- ① **微小血管症性溶血性貧血**：ヘモグロビン (Hb) 10 g/dL未満^{*3}

微小血管症性溶血性貧血は、血清LDHの上昇および血清ハプトグロビンの著減に加えて末梢血塗抹標本での破砕赤血球の存在によって診断される。なお、破砕赤血球を検出しない場合もある

^{*3}：Hb10 g/dL未満を満たさない場合においても、微小血管症性溶血性貧血が存在すれば当該徴候を満たすものとする

- ② **血小板減少**：血小板15万/ μ L未満
- ③ **急性腎障害 (AKI)**

小児例では年齢・性別による血清クレアチン基準値の1.5倍以上 (血清クレアチンは、日本小児腎臓病学会の基準値を用いる)
成人例ではKDIGOのAKIの診断基準を用いる

^{*} 基礎疾患のない小児および若年症例や、TMAの既往歴や家族歴がある症例では、aHUSの可能性が高まる

3 aHUS 確定診断

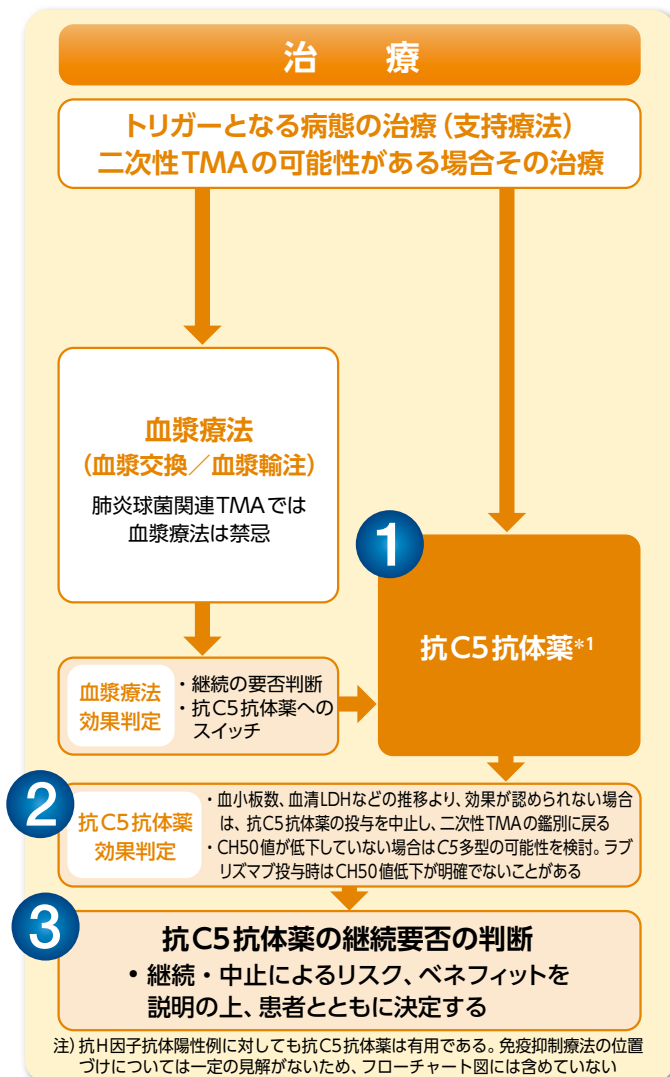
- 遺伝学的検査は、その結果を得るのに時間を要すること、aHUSの40~60%程度には既知遺伝子に原因バリエーションが同定されないことなどから、aHUSの臨床診断には必須ではないが、確定診断や治療方針のために原因遺伝子の探索は重要である。
- 原因遺伝子の違いによって、aHUSの再発リスクや腎・生命予後が異なり、また抗C5抗体薬継続の要否の判断にも影響する。

^{*} 抗C5抗体薬が著効する症例は、既知の原因遺伝子変異が認められなくても補体系異常によるaHUSが示唆される

^{*} aHUSは特発的もしくは感染症 (季節性インフルエンザウイルスなど)、分娩、手術、新型コロナウイルスワクチン接種などが契機となって発症する場合があります、本邦のレジストリ調査においても75%の症例でなんらかの契機が確認されている。

Fujisawa M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 1088-1099.

aHUS の診療フローチャート：治療について



⚠️ 抗C5抗体薬の治療導入を検討するためのポイント

- aHUSの寛解導入治療について抗C5抗体薬治療に関するCQ「aHUSに対し抗C5抗体薬は推奨されるか」が設けられ、「抗C5抗体薬(エクリズマブ/ラブリズマブ)は一般にaHUS患者の病態(TMA)の寛解に有効であり、使用は推奨されるが(推奨グレード:1C)、aHUSは原因や病態が多岐にわたるため、実際の使用に関しては個別に判断する必要がある(推奨グレード:なし)」と記載された。 → p5参照
- 臨床的にSTEC-HUSが除外されて二次性TMAが否定的な時点で、血漿療法を開始する。さらにADAMTS13活性が10%以上あり、TTPが除外された場合、臨床的にaHUSと診断し、抗C5抗体薬の投与を検討する。
- 血漿療法のみで十分な効果が得られない場合、あるいは効果が得られたあとに治療を中断し、再燃徴候がみられる場合は、抗C5抗体薬の投与を積極的に検討する。
- 基礎疾患のない小児および若年症例や、TMAの既往歴や家族歴がある症例では、aHUSの可能性が高く、血漿療法を経ずに抗C5抗体薬を開始することもある。

1 抗C5抗体薬*1

- *1: aHUSと臨床診断したら投与開始を検討
- ・遺伝学的検査、抗H因子抗体価の結果を待つ必要はない
 - ・血漿療法を行わずに投与開始することも可能

- 抗C5抗体薬使用時の注意
- ・髄膜炎菌ワクチン接種
 - ・髄膜炎をターゲットとした抗菌薬投与
 - ・発熱時には早期に抗菌薬治療を開始

2 抗C5抗体薬効果判定

- 抗C5抗体薬の効果が認められない場合は、aHUS以外の疾患を考え、二次性TMAの鑑別に戻る。

→ p3図2参照

3 抗C5抗体薬の継続要否の判断

- 継続あるいは中止については、遺伝学的検査の結果や症例ごとの臨床経過をもとに、リスクとベネフィットがあることを説明し、患者と相談のうえshared decision making (SDM)に基づいて決定する。
- 中止した際には、定期的な外来での採血や、外来・自宅での尿検査といった再発に対するモニタリングが必須である。

※ aHUSは特発的もしくは感染症(季節性インフルエンザウイルスなど)、分娩、手術、新型コロナウイルスワクチン接種などが契機となって発症する場合があります、本邦のレジストリ調査においても75%の症例でなんらかの契機が確認されている。

Fujisawa M, et al. Clin Exp Nephrol 2018; 22: 1088-1099.

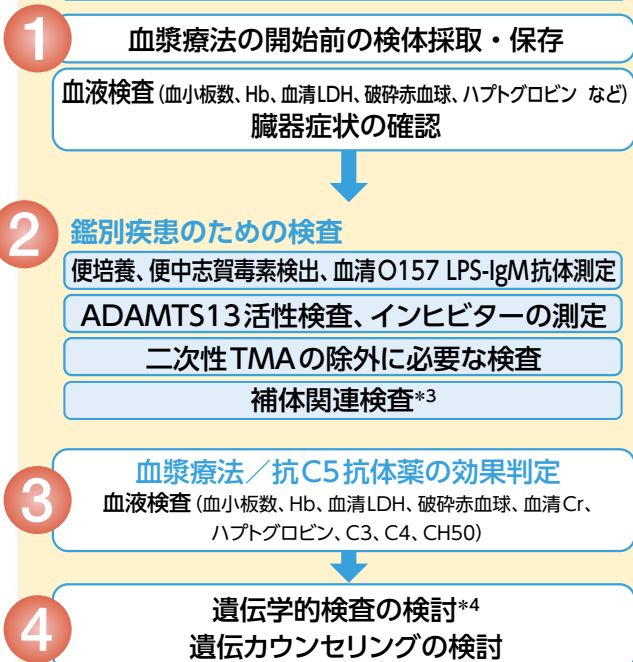
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023. 東京医学社. p39-56. に基づき作成

[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授 丸山 彰一 先生、名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科 講師 加藤 規利 先生 監修

aHUS の診療フローチャート：検査・その他について

検査・その他



aHUS：非典型溶血性尿毒症症候群、Hb：ヘモグロビン、LDH：乳酸脱水素酵素、血清 Cr：血清クレアチニン値、TTP：血栓性血小板減少性紫斑病

1 血漿療法開始前の検体採取・保存 (ヒツジ赤血球溶血試験、抗H因子抗体検査【保険適用外の検査】)
【必要な検体】クエン酸血漿、EDTA血漿、血清 各3 mL程度。
【検体採取時期】血漿療法などの治療前が望ましい。治療後であっても早い時期に保存。
【検体保管方法】遠心分離 (3,000 rpm、15分、4℃：もしくは施設の遠心法) 後、上清を密閉型スピッツに移し-80℃で保管。

2 TMA鑑別診断
TMAの3徴 (溶血性貧血、血小板減少、臓器障害) を認めるTMAのうち、**STEC-HUS、TTP、二次性TMAが否定的であれば、臨床的にaHUSと診断**

- STEC-HUS除外：STEC感染の否定
- TTP除外：ADAMTS13活性が10%以上の場合はTTP除外
- 二次性TMA*1,*2除外：基礎疾患が無い
基礎疾患治療後も急性腎障害が進行

*1：二次性TMAの原因としては、妊娠、移植、高血圧緊急症、代謝関連、薬剤、感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍がある
*2：二次性TMAのうち妊娠、腎移植後、高血圧緊急症については、aHUSと診断される症例が存在するため、特別な注意が必要である

補体関連検査 (補助検査)

【保険適用内の検査】

・C3、C4の補体因子検査：C3低値かつC4正常値は補体第二経路の活性化が示唆されるものの、aHUS患者におけるC3低値かつC4正常値例は約半数程度であり、C3が正常値であってもaHUSを否定することはできない。

【保険適用外の検査】

・ヒツジ赤血球溶血試験*3、抗H因子抗体検査*3

*3：名古屋大学aHUS事務局にて症例相談、検査応需
連絡先：ahus-office@med.nagoya-u.ac.jp
HP：https://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/aHUS-registry/index.html (2024年6月アクセス)

3 血液検査
抗C5抗体薬の治療効果確認
血漿療法の治療効果確認や治療中断後の再燃確認

4 遺伝学的検査*4
【保険適用内の検査】

※詳細についてはかずさDNA研究所ホームページ遺伝学的検査リストを参照のこと

*4：検査依頼先：公益財団法人かずさDNA研究所
HP：https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html (2024年6月アクセス)

妊娠に関する注意点

本診療ガイドの第6章では、妊娠におけるaHUSの診療に関して以下のように記載されています。

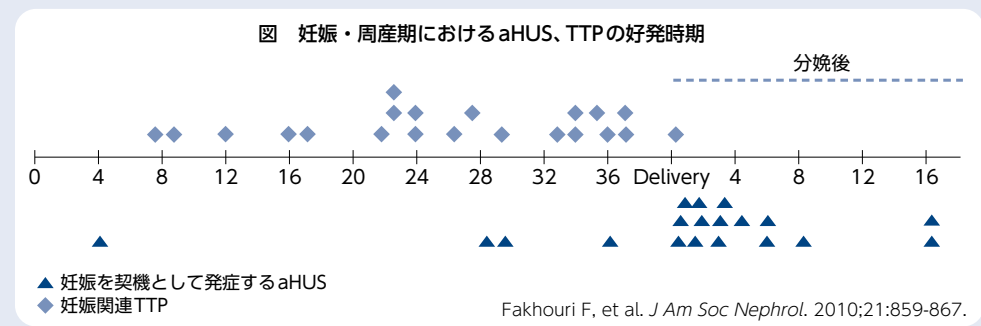
周産期の女性に血小板減少や貧血を認めた場合は、妊娠関連TMAを想起する必要があり、血清LDH、ハプトグロビン、破碎赤血球などで溶血の確認を行う。妊娠関連TMAの原因として、妊娠高血圧症候群に合併するHELLP症候群の頻度が高いが、TTPやaHUSの可能性も考慮すべきである。産科DICにおいても血小板減少や腎不全を呈しうが、DICでは著しい凝固異常を呈することや常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症などの基礎疾患が多いことは、TMAとの鑑別の参考になる。その他に抗リン脂質抗体症候群、急性妊娠脂肪肝などもTMAと類似した採血結果を認めることがあり鑑別を要する。

非妊娠関連TMAと同様に、妊娠関連TMAにおいても原疾患の鑑別が必要である。TMAの発症時期、さらに分娩によってTMAが速やかに改善するかが鑑別のポイントとなる(図)。HELLP症候群は、妊娠末期から分娩時までによく認められる。また、TTPも妊娠中・妊娠末期によく認められる。一般的に妊娠中に発症したHELLP症候群やTTPは、妊娠終了(分娩・中絶)により病態が改善することが多いが、出産直後にTMAを発症し、24～48時間以上TMAの病態が改善しない場合にはaHUSを疑うべきである^{1,2)}。

合併する臓器障害も鑑別のポイントとなる。HELLP症候群では肝障害が特徴であり、子癇ではけいれんなどの中枢神経障害が顕著となる。さらに、aHUSでは透析を要するような重度の急性腎障害の合併が多い。

上述の鑑別ポイントから妊娠関連aHUSが強く疑われる場合には、補体関連遺伝子の遺伝学的検査の結果を待たず、非妊娠関連aHUSと同様に血漿交換もしくは抗C5抗体薬による治療を考慮する。

妊娠関連aHUSに関するシステマティックレビューを参考にすると、集計された論文の観察期間は統一されていないが、初発の妊娠関連aHUS症例における腎不全・透析・死亡の複合アウトカムは16.7%であった。また、初発の妊娠関連aHUSを発症し、エクリズマブで治療された症例は、エクリズマブで治療を受けなかった症例と比較して、寛解達成の割合が有意に高かったと報告されている(88.2% vs 56.8%, P=0.02)³⁾。



すでにaHUSの診断歴がある女性の妊娠に関しては、世界的レジストリデータを用いた報告を参考にすると、生存出生(中絶を除く)は85.3%、流産は9.1%、後期胎児死亡は2.3%の割合で生じていた。また、妊娠前からエクリズマブで治療を受けていた症例と受けていなかった症例の比較において、胎児の生存出生割合に顕著な差はなかったが(88.2% vs 82.3%、検定なし)、妊娠中の母体にTMAが発生した割合は解離があった(4.2% vs 15.0%、検定なし)⁴⁾。

以上から、aHUS症例の妊娠は、母体・胎児ともに一定のリスクはあるが、原病の疾患活動性が落ち着き、注意深いモニタリングが受けられる環境があり、医師・患者・家族と十分な話し合いを行ったうえであれば、妊娠・出産は可能と考えられる。

抗C5抗体薬の胎盤移行性について

aHUS合併妊娠症例に抗C5抗体薬を使用し、胎盤や乳汁移行性に関して調査されたデータは少ないため、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)症例が対象となった研究を参照して記載する。

ヒトIgGはヒト胎盤関門を通過するため、抗C5抗体薬は胎児循環で補体終末経路を引き起こすと懸念されている⁵⁾。実際に、妊娠PNH症例にエクリズマブを使用し、臍帯血中濃度を測定した報告のなかでは、エクリズマブが検出され、なおかつ溶血阻害が認められたという報告がある⁶⁾。一方で、エクリズマブは未検出もしくは補体活性が阻害されない低濃度であったという報告もあり⁷⁾、一定の見解はない。胎児への影響に関しては、本邦でPNH合併妊娠症例にエクリズマブを投与した23例において先天奇形は報告されておらず、1例のみ発育不全が報告されているもののエクリズマブとの因果関係は明らかではない⁵⁾。ほかの報告においても、児の先天奇形の頻度は一般人口と差がなかったとされている⁸⁾。添付文書では「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること」とされている^{9,10)}。しかし、妊娠や分娩はTMAのトリガーとなるため、aHUS症例の妊娠が判明した時点で、抗C5抗体薬の投与を検討すべきである。妊娠中にエクリズマブを使用するか、ラブリズマブを使用するかに関して定説はないが、薬剤の半減期、胎児への移行性、使用報告例が多いことをもとに考慮すると、現段階ではエクリズマブのほうが安全に使用できる可能性がある。

母乳からの胎児移行の可能性について

免疫グロブリンはヒト乳汁に移行することが知られているが、添付文書では「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とされている^{9,10)}。しかし、産後PNH症例において、乳汁中のエクリズマブ移行が認められなかった報告も散見される^{11,12)}。実際は産後にエクリズマブの投与を継続している症例も少なくない。

【参考文献・資料】

※p13参照

本診療ガイドの第6章では、腎移植におけるaHUSの診療に関して以下のように記載されています。

腎移植後に発症するTMAは、①腎不全の原疾患がaHUSである症例の腎移植後aHUS再発、②腎移植後に新規発症するaHUS、③臓器移植に伴う移植後TMA（二次性TMA）に分けられる。

aHUSによる腎不全症例に腎移植を行った場合の再発率は高く、移植腎の生着率も低いことから、aHUSが原疾患として疑われる腎不全症例に腎移植を検討する場合は、再発リスクを評価するため、移植術に先立って遺伝学的検査を行うことが推奨される。また、aHUSを原因とした腎不全症例に対して血縁者をドナーとした生体腎移植を検討する場合は、術後にドナーがaHUSを発症するリスクを避けるため、レシピエントに続いてドナーの遺伝学的検査を実施し、レシピエントと同じaHUSの原因遺伝子変異がなければ腎移植を検討してもよいと考えられる。腎移植後のaHUS再発リスクに関しては、補体関連遺伝子の病的バリエーション別に、高リスク、中リスク、低リスクと分類され、CFHの病的バリエーションでは80～90%、C3の病的バリエーションでは40～50%と高い傾向にあるが、低力価抗H因子抗体陽性例やCD46の病的バリエーションでは低いとされている¹⁾。近年、海外では再発率が高い病的バリエーション保有例でも周術期の血漿交換やエクリズマブを投与することで移植後再発を防げたとの報告があり²⁾、aHUS症例にエクリズマブを予防投与することによる移植腎生着率の改善も報告されている³⁾。しかし、本邦では抗C5抗体薬のaHUSに対する予防投与は未承認であるため、予防投与時には各施設での未承認薬の使用申請が必要である。

臓器移植に伴う移植後TMA（二次性TMA）の原因として、免疫抑制薬（カルシニューリン阻害薬、mTOR阻害薬）、抗体関連型拒絶反応、虚血再灌流障害、ウイルス感染症などがあげられる^{4,5)}。しかし、**これらを起因とする血管内皮傷害や補体活性により補体増幅状態となり新規発症のaHUSが顕在化する可能性もある⁶⁾。**腎移植後のTMAでは、最大30%で補体関連の病的遺伝子バリエーションが同定されている⁷⁾。

したがって、腎移植後に破碎赤血球を伴う溶血性貧血・血小板減少・移植腎機能悪化、ないしは移植腎生検による病理組織学的なTMAを確認した場合は、TMAの原因探索として腎不全に至った原疾患、TMAを疑う家族歴、さらには適切な術前免疫学的リスク評価をもとにした脱感作療法の有無⁸⁾を再確認する。抗ドナー特異的HLA抗体の測定、カルシニューリン阻害薬やmTOR阻害薬の血中濃度測定、サイトメガロウイルスやパルボウイルスなどのウイルス感染の検索を行い、それぞれの原因に応じた適切な治療を検討する⁵⁾。

特に、抗体関連型拒絶反応に関連する腎移植後TMAや免疫抑制薬に関連する腎移植後TMAにおいて、原因に対する治療に不応な症例では臨床的にaHUS（補体介在性TMA）を強く疑い抗C5抗体薬による治療への変更を検討する⁴⁾。この場合は補体関連遺伝子の病的バリエーションの同定は、時間を要するため結果を待つ必要はない⁹⁾。髄膜炎菌感染予防の観点から、抗C5抗体薬投与前に髄膜炎菌ワクチン接種が推奨されているが、腎移植をトリガーとする初発のaHUSの症例では困難である。また、髄膜炎菌ワクチンの抗体獲得能の低さ¹⁰⁾、ミコフェノール酸モフェチル内服での液性免疫能の低下¹¹⁾の点からも、エクリズマブ投与開始時から投与終了後2～3か月までは抗菌薬予防投与を継続し、TMAの病態が安定した時点で髄膜炎菌ワクチンの接種を行う^{1,9)}。

腎移植後aHUSに対して予防的もしくは発症後にエクリズマブで治療を行った場合に問題となるのは治療期間である。**腎移植後aHUS症例における明確なプロトコールはないが、原疾患をaHUSとして末期腎不全に至った症例におけるエクリズマブの中止は、より慎重な判断を要する。**

【参考文献・資料】

※p13参照

本診療ガイドの第2章では、TMA類似疾患の鑑別について以下のように記載されています。

TMAの診断には、Hb値低下、血小板減少、臓器障害をきたしうるTMA以外の疾患を鑑別する必要がある。以下に鑑別すべきTMA類似疾患を示す。

播種性血管内凝固症候群

(disseminated intravascular coagulation: DIC)

PT、APTT、FDP、Dダイマー、フィブリノーゲンなどを測定し、DICの診断基準を用いて鑑別する。通常、DICは敗血症、悪性腫瘍、血液疾患、外傷などの基礎疾患のもとで発症する。

自己免疫性溶血性貧血

血清LDHの上昇、ハプトグロビン著減はTMAと共通するが、破碎赤血球を認めず、直接クームス試験陽性の場合には自己免疫性溶血性貧血を疑う。

悪性貧血

悪性貧血はまれにTMAのような所見を呈することが報告されており¹⁾、ビタミンB12、葉酸を測定する。一般的に、悪性貧血では網状赤血球は減少していることが多い。

ヘパリン起因性血小板減少症

(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)

ヘパリン投与歴とその時期および免疫学的測定法によりHIT抗体の確認を行う。

【参考文献・資料】

1) Tadakamalla AK, et al. *N Am J Med Sci.* 2011; 3: 472-474.

本診療ガイドの第2章では、STEC-HUSの鑑別について以下のように記載されています。

STEC-HUSの診断には、STEC感染の証明が必要となる。STEC感染を証明するには、便培養検査、便中志賀毒素直接検出法、便中志賀毒素遺伝子のPCRによる検出法、血清抗病原性大腸菌O157 lipopolysaccharide (LPS)-IgM抗体測定法などが有用である。

便培養検査の検体採取時の注意点として、STEC感染がごく少量の感染菌数でも感染が成立し、下痢発症後数日しか排菌されないことも少なくないため、可能な限り発症早期の十分量の採便を心がける。採便後、ただちに検査ができない場合にはCary-Blair培地などの輸送培地で保存して輸送することが望ましい¹⁾。STEC O157のソルビトール非発酵株である性質を利用したSorbitol MacConkey培地による培養などSTEC各種血清型の性質を利用した選択培養を利用し検出に努める。近年、欧米ではSTEC感染症の起因菌に占めるO157の割合が低下し、non-O157の頻度が増加している^{2,3)}。本邦においてもSTEC感染症におけるO157を起因とする割合は50%前後であり、HUS発症例においてもO157に起因する割合は70%程度と減少傾向にある⁴⁾。以上のことから、感染菌の血清型に関係しない診断法が注目され、特に便中志賀毒素遺伝子のPCRによる検出法では、志賀毒素遺伝子も含めた多数の腸管感染症の原因細菌、ウイルス遺伝子の検出が可能となる遺伝子解析パネル (FilmArray[®]、Verigene[®]、Luminex[®]) が開発されている。

血清抗病原性大腸菌O157 LPS-IgM抗体測定による血清学的検査は、便培養検査で菌の検出ができなかった場合にも後方的に感染が確認できるところが大きな利点である。血清抗病原性大腸菌O157 LPS-IgM抗体は下痢発症後、1～4週間程度の期間で高率に陽性となることが報告されており^{5,6)}、検体採取の時期も考慮し、記録しておくことが望ましい。しかし、O157以外は保険収載されておらず、地方公衆衛生研究所や国立感染症研究所への依頼が必要となる。そのために、発症初期、経過中の血清検体の確保も必要である。

STEC腸炎は、85%程度の症例で明らかな鮮血便を認め、腹部膨満と激しい腹痛を呈する。画像検査では、著明な結腸壁、特に右側結腸の壁肥厚を伴うことが多く、重症例では全結腸壁におよぶことから、STEC腸炎の鑑別に有用である^{7,8)}。しかし、STEC腸炎における大腸壁の肥厚は胃腸炎症状の軽快とともに改善することがあり⁹⁾、HUS発症時点での大腸壁肥厚の評価では胃腸炎症状の経過を念頭においた観察が必要である。

小児におけるSTEC-HUSは、欧米でTMA全体の約90%^{10,11)}、本邦で約64%を占めると報告され¹²⁾、もっとも頻度が高いことから生後6か月以降で血便を含めた激しい腹部症状を呈するTMA症例では、STEC-HUSを最初に考慮すべきである。詳細は、HUSガイドライン (<https://jsn.or.jp/academicinfo/report/hus2013book.pdf>)などを参照いただきたい。

STEC-HUS：志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群

【参考文献・資料】

- 1) 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 検査・診断マニュアル 2019年9月改訂.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20190920.pdf> (2024年6月アクセス)
- 2) CDC. National enteric disease surveillance: Shigatoxin-producing Escherichia coli (STEC) Annual Report, 2015.
http://www.cdc.gov/nationalsurveillance/pdfs/STEC_Annual_Summary_2015-508c.pdf (2024年6月アクセス)
- 3) ECDC ECDC surveillance report. Surveillance of seven priorities food-and waterborne diseases in the EU/EEA 2010-2012.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/food-and-waterborne-diseases-surveillance-report-2015.pdf> (2024年6月アクセス)
- 4) 芦田明. 日血栓止血会誌. 2020; 31: 37-44.
- 5) Ludwig K, et al. *J Infect Dis.* 2002; 186: 566-569.
- 6) 川村尚久, 他. *小児内科* 1998; 30: 823-828.
- 7) Shigeno T, et al. *Endoscopy.* 2002; 34: 311-314.
- 8) Hiraka T, et al. *J Comput Assist Tomogr.* 2015; 39: 406-408.
- 9) 芦田明. *日小児腎不全会誌.* 2021; 41: 22-30.
- 10) Fakhouri F, et al. *Lancet.* 2017; 390: 681-696.
- 11) Ardissino G, et al. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 465-473.
- 12) Ashida A, et al. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22: 924-930.

p9掲載の「妊娠に関する注意点」の【参考文献・資料】

- 1) Dobyne A, et al. *Med J Obstet Gynecol.* 2015;3:1064.
- 2) Fakhouri F, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:859-867.
- 3) Gupta M, et al. *Obstet Gynecol.* 2020;135:46-58.
- 4) Rondeau E, et al. *Nephron.* 2022;146:1-10.
- 5) PNH妊娠の参照ガイド (付記) 改訂版作成のためのワーキンググループ: PNH妊娠の参照ガイド (付記) 令和1年改訂版 <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/08.pdf> (2024年6月アクセス)
- 6) 安藤弥生, 他. *臨血.* 2014;55:2288-2293.
- 7) Kelly R, et al. *Br J Haematol.* 2010;149:446-450.
- 8) Socié G, et al. *Br J Haematol.* 2019;185:297-310.
- 9) アレクシオンファーマ合同会社. エクリズマブ ソリリス点滴静注 300 mg https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180110001/870056000_22200AMX00316_B100_1.pdf (2024年6月アクセス)
- 10) アレクシオンファーマ合同会社. ラブリズマブ ユルトミリス点滴静注 300 mg https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200914001/870056000_30100AMX00022_B100_1.pdf (2024年6月アクセス)
- 11) Miyasaka N, et al. *Int J Hematol.* 2016;103:703-712.
- 12) Kelly RJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1032-1039.

p10掲載の「腎移植時の注意点」の【参考文献・資料】

- 1) Goodship TH, et al. *Kidney Int.* 2017;91:539-551.
- 2) Zuber J, et al. *Am J Transplant.* 2012;12:3337-3354.
- 3) Glover EK, et al. *Transplantation.* 2023;107:994-1003.
- 4) Garg N, et al. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32:58-68.
- 5) Ávila A, et al. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:642864.
- 6) Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35.
- 7) Le Quintrec M, et al. *Am J Transplant.* 2008;8:1694-1701.
- 8) Tait BD, et al. *Transplantation.* 2013;95:19-47.
- 9) 奥見 雅由. *日臨腎移植会誌.* 2021;9:164-171.
- 10) Gackler A, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:298-303.
- 11) Rentenaar RJ, et al. *Kidney Int.* 2002;62:319-328.

本診療ガイドの第2章では、TTPの鑑別について以下のように記載されています。

TTPは、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状が古典的5徴候として知られている。現在では血小板減少と溶血性貧血の存在で疑い、ADAMTS13活性10%未満で診断されるようになった¹⁾。TTPには先天性と後天性があり、先天性ではADAMTS13異常により、後天性ではADAMTS13に対する自己抗体が産生されることにより、ADAMTS13活性が著減する。古典的5徴候のうち前3者は、aHUSの診断基準に含まれるものである。そのため、TTPとaHUSは鑑別が困難な場合があるが、ADAMTS13活性を測定することで明確に診断できるようになった。ただし、現状ではADAMTS13活性は院内で測定できず、外注検査になるため、結果返却まで3～5日程度の時間を要する医療機関がほとんどである。TTPは血液学的救急疾患であり、できるだけ早く血漿交換を含めた治療を開始する必要がある。

TTPを診断するためにADAMTS13活性著減(10%未満)を臨床的に予測する方法を2つ紹介する。

PLASMICスコア^{2,3)}

血小板数3万/ μ L未満、血清クレアチニン2.0 mg/dL未満、溶血(間接ビリルビン2 mg/dL、または網状赤血球2.5%超、またはハプトグロビン検出感度以下)、活動性のがんの合併なし、臓器または造血幹細胞移植の既往なし、MCV 90 fL未満、PT INR (international normalized ratio) 1.5未満の7項目でADAMTS13活性低下を予測する。このうち、6～7項目陽性のときは高リスク(ADAMTS13活性が著減する確率62～82%)、5項目では中リスク(同5～24%)、0～4項目の場合は低リスク(同0～4%)である。

Frenchスコア^{3,4)}

血小板数3万/ μ L未満と血清クレアチニン2.26 mg/dL未満の2項目で予測する。2項目陽性であればADAMTS13活性10%未満の確率が94%、1項目であれば70%、0項目であれば2%と報告されている(表2-3)。

【表2-3】 PLASMIC Score、French Score

項目	PLASMIC Score	French Score
血小板数	<3万/ μ L (+1)	<3万/ μ L (+1)
血清クレアチニン値	<2.0mg/dL (+1)	<2.26mg/dL (+1)
溶血所見 間接ビリルビン>2mg/dL または網状赤血球>2.5% またはハプトグロビン測定感度以下	+1	※
活動性悪性腫瘍がない	+1	※
臓器または幹細胞移植歴がない	+1	※
INR<1.5	+1	※
MCV<90fL	+1	該当項目なし
ADAMTS13活性が10%以下である確率	0～4: 0～4% 5: 5～24% 6～7: 62～82%	0: 2% 1: 70% 2: 94%

※ French Scoreでは、溶血と破碎赤血球を含む微小血管症性溶血性貧血患者を定義し、がん、移植、播種性血管内凝固症候群の既往歴や臨床的証拠がないことを前提としている

文献2,4より引用

【参考文献・資料】

- 1) 松本雅則 他. 臨床血液. 2017; 58: 271-281.
[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、顧問料を受領している者が含まれる。]
- 2) Bendapudi PK, et al. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e157-164.
- 3) Zheng XL, et al. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 2486-2495.
- 4) Coppo P, et al. *PLoS One.* 2010; 5: e10208.

TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド改定委員会 編. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023. 東京医学社. P18-19.

[利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授 丸山 彰一 先生、名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科 講師 加藤 規利 先生 ご監修

本診療ガイドの第2章では、高血圧緊急症を合併したTMAの原疾患の鑑別について以下のように記載されています。

aHUSは発症時に重篤な高血圧を伴うことがあるため、他の原因に起因する高血圧緊急症／悪性高血圧との鑑別を要する。aHUSの約半数の症例において発症時に重篤な高血圧症、(>200/120 mmHg)を伴うと報告されている^{1,2)}。一方で、高血圧緊急症症例からみると、aHUSに起因するものは3%未満とごく少数である³⁾。高血圧緊急症のなかにはTMAを合併する症例が一定数存在するが、TMAの原因としてはaHUSのほかに、薬剤性、慢性腎炎(特にIgA腎症)、全身性強皮症などが報告されている⁴⁾。高血圧緊急症の原因がaHUSであった場合は、降圧療法のみでは改善が見込めないため、原因となる疾患の鑑別診断が重要である。

高血圧緊急症を合併したTMAの原疾患の鑑別として、aHUSを他の要因と鑑別するための臨床的特徴があげられている。具体的には、**女性、45歳未満、高血圧の既往歴がない、血圧のコントロールのみでは早期にTMAが軽快しない、腎生検で糸球体血栓が存在する、**

左室肥大を認めない、腎代替療法を要する、血清C3の低値やaHUSの家族歴がある、これらは他の要因よりaHUSを疑うポイントであるとして提唱されている^{5,6)}。

【参考文献・資料】

- 1) El Karoui K, et al. *Haematologica*. 2019;104:2501-2511.
- 2) Cavero T, et al. *Kidney Int*. 2019;96:995-1004.
- 3) Rubin S, et al. *J Hypertens*. 2019;37:316-324.
- 4) Cavero T, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:1217-1226.
- 5) Fakhouri F, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:543-553.
- 6) Fakhouri F, et al. *Blood*. 2023;141:984-995.

aHUSの診療フローチャート

※本フローチャートは、「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2023」に基づき作成しています

診断

詳細は p6 参照

TMA 診断

TMAの3徴

1. 微小血管症性溶血性貧血
2. 血小板減少
3. 臓器障害 (早期には伴わないこともある)

TMA 鑑別診断※1

鑑別疾患

STEC-HUS 除外

TTP 除外

二次性TMA*1,*2 除外

*1: 二次性TMAの原因としては、妊娠、移植、高血圧緊急症、代謝関連、薬剤、感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍がある

*2: 二次性TMAのうち妊娠、腎移植後、高血圧緊急症については、aHUSと診断される症例が存在するため、特別な注意が必要である

aHUS臨床診断※2

aHUS 確定診断

- ・原因遺伝子の病的バリエーションの証明
- ・抗H因子抗体の存在
- ・病的バリエーションを認めるのはaHUSの40~60%であり、認めなくてもaHUSを否定できない

aHUS: 非典型溶血性尿毒症症候群、Hb: ヘモグロビン、LDH: 乳酸脱水素酵素、血清Cr: 血清クレアチニン値、STEC-HUS: 志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、TMA: 血栓性微小血管症、TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病

※1: 鑑別診断の詳細は診断のアルゴリズム (P3図2) 参照
※2: aHUSの定義はP4参照

治療

詳細は p7 参照

トリガーとなる病態の治療 (支持療法) 二次性TMAの可能性がある場合その治療

血漿療法 (血漿交換/血漿輸注)

肺炎球菌関連TMAでは
血漿療法は禁忌

血漿療法 効果判定

- ・継続の要否判断
- ・抗C5抗体薬へのスイッチ

抗C5抗体薬 効果判定

- ・血小板数、血清LDHなどの推移より、効果が認められない場合は、抗C5抗体薬の投与を中止し、二次性TMAの鑑別に戻る
- ・CH50値が低下していない場合はC5多型の可能性を検討。ラブリズマブ投与時はCH50値低下が明確でないことがある

抗C5抗体薬の継続要否の判断

- ・継続・中止によるリスク、ベネフィットを説明の上、患者とともに決定する

注) 抗H因子抗体陽性例に対しても抗C5抗体薬は有用である。免疫抑制療法的位置づけについては一定の見解がないため、フローチャート図には含めていない

抗C5抗体薬

aHUSと臨床診断したら投与開始を検討
・遺伝学的検査、抗H因子抗体価の結果を待つ必要はない
・血漿療法を行わずに投与開始することも可能

抗C5抗体薬使用時の注意
・髄膜炎菌ワクチン接種
・髄膜炎をターゲットとした抗菌薬投与・発熱時には早期に抗菌薬治療を開始

検査・その他

詳細は p8 参照

血漿療法の開始前の検体採取・保存*3

血液検査 (血小板数、Hb、血清LDH、破碎赤血球、ハプトグロビン など)
臓器症状の確認

鑑別疾患のための検査

便培養、便中志賀毒素検出、血清O157 LPS-IgM抗体測定

ADAMTS13活性検査、インヒビターの測定

二次性TMAの除外に必要な検査

補体関連検査*4

血漿療法/抗C5抗体薬の効果判定

血液検査 (血小板数、Hb、血清LDH、破碎赤血球、血清Cr、ハプトグロビン、C3、C4、CH50)

遺伝学的検査の検討*5 遺伝カウンセリングの検討

*3: 血漿療法の開始前の検体採取・保存 (ヒツジ赤血球溶血試験、抗H因子抗体検査)
必要な検体 クエン酸血漿、EDTA血漿、血清 各3mL程度
検体採取時期 血漿療法などの治療前が望ましい
治療後であっても早い時期に保存
検体保管方法 遠心分離 (3,000rpm、15分、4℃; もしくは施設の遠心法) 後、上清を密閉型スピッツに移し-80℃で保管

*4: 名古屋大学 aHUS 事務局にて症例相談、検査依頼
連絡先: ahus-office@med.nagoya-u.ac.jp
HP: <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/aHUS-registry/index.html> (2024年6月アクセス)

*5: 検査依頼先 公益財団法人かずさDNA研究所
HP: https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html (2024年6月アクセス)

【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
フリーダイヤル: 0120-577-657
受付時間: 9:00 ~ 17:30 (土、日、祝日及び当社休業日を除く)

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「血液凝固異常症等に関する研究班」非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド改定委員会 編。非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2023。東京医学社。p42-43。に基づき作成
【利益相反: 本書籍の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。】
名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授 丸山 彰一 先生、名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科 講師 加藤 規利 先生 監修

HUS053(2)-2406
2024年6月改訂