

特集 : TTP/HUS/aHUS

# 薬剤性および移植関連 aHUS

Drug/transplant-induced atypical hemolytic uremic syndrome

松井勝臣 安田 隆

Katsuomi MATSUI and Takashi YASUDA

## はじめに

本稿では薬剤性および移植関連の TTP-HUS について概説する。血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)は、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少症、血小板血栓による腎臓をはじめとした臓器障害を認める病態である。TMA の代表的な疾患である血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)と溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)はともに臨床徴候より診断されるが、両者の鑑別はしばしば困難である。このため、両疾患を包括する病理学的な名称としての TMA や、TTP-HUS という統合診断名が用いられることがある。非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会より提唱された非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS)の診断基準<sup>1)</sup>は、TTP-HUS を ADAMTS13 活性が著減する TTP, Shiga-like toxin 産生大腸菌が関与する HUS, そして、それ以外の TMA である aHUS の3つに分類している。このため、aHUS は補体制御異常をはじめ、典型的な HUS 以外の多数の病因の HUS をすべて含む幅広い病態での診断名となっている(表 1)。一方、薬剤や移植に伴う TMA の病態は多様であり、TTP の場合も、また、さまざまな機序による aHUS の場合もある。そこで本稿では、薬剤性 aHUS, そして移植関連 aHUS をより幅広く TTP-HUS として概説する。

## 薬剤性 aHUS

薬剤に起因する二次性の TTP-HUS は、ADAMTS13 活性が 5% 以下に著減する二次性 TTP と、ADAMTS13 が軽度

表 1 Atypical HUS の病因分類

(1) 補体制御異常	(ア) 先天性 (イ) 後天性
(2) コバラミン代謝異常症	
(3) 感染症	(ア) 肺炎球菌 (イ) HIV (ウ) 百日咳 (エ) インフルエンザ (オ) 水痘
(4) 薬剤性	(ア) 抗悪性腫瘍薬 (イ) 免疫抑制薬 (ウ) 抗血小板薬
(5) 妊娠関連	(ア) HELLP 症候群 (イ) 子癇
(6) 自己免疫疾患・膠原病	(ア) SLE (イ) 抗リン脂質抗体症候群
(7) 骨髄移植・臓器移植関連	
(8) その他	

低下もしくは低下しない aHUS の両者の含まれる疾患である。Campistol らの分類<sup>2)</sup>では、何らかの薬剤が誘因となった TMA であっても、誘因の有無にかかわらず補体介在性の HUS のみを aHUS とし、それ以外の TMA は secondary TMA と分類されている。本稿では、aHUS 診断基準<sup>1)</sup>に沿って、薬剤による二次性 TTP と薬剤性 aHUS を薬剤性 TTP-HUS として概説する。

薬剤性 TTP-HUS は、50 種類以上の薬剤の関与が報告されているが、確実性の明らかではないものが多い<sup>3)</sup>。ここでは関連が強く示唆される数種の薬剤について記載する。これまでに報告された主だった薬剤を表 2 に記した。前述の通り薬剤性 TTP-HUS は、ADAMTS13 が減少する二次性 TTP と減少しない aHUS の 2 つに分けられ、その発症機序も 2 つに分けられる<sup>3)</sup>。一つ目は少量の薬剤投与でも起こりうる薬剤曝露による抗体産生からの免疫学的メカニズム

表 2 薬剤性 TTP-HUS の原因薬剤

抗血小板薬	チクロピジン クロピドグレル
抗菌薬	キニーネ ペニシリン イミペネム・シラスタチン シプロフロキサシン クラリスロマイシン メトロニダゾール リファンピシン
抗真菌薬	ミカファンギン
抗ウイルス薬	オセルタミビル
免疫抑制薬	シクロスポリン タクロリムス ムロモナブ CD3 プレドニゾロン
抗腫瘍薬	シロリムス(シクロスポリンとの併用) マイトマイシン C シスプラチン(±ブレオマイシン) ゲムシタピン ペントスタチン スニチニブ
抗リウマチ薬	ベニシラミン
H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	ファモチジン シメチジン
サルファ剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
スタチン製剤	シンバスタチン アトルバスタチン
血管拡張薬	カルベリチド
睡眠導入薬	プロチゾラム
ワクチン	インフルエンザ ムンプス
麻薬	コカイン ヘロイン
インターフェロン 経口避妊薬	

によるもの、二つ目は用量依存性の薬物毒性によるものである(表 3)。前者の免疫学的な機序のみが関与する場合、多くは異常な IgG 抗体産生により ADAMTS13 が低下するため、二次性 TTP と考えられ、治療として血漿交換が有効である。一方、後者の用量依存性の薬物毒性(多くは血管内皮障害)の場合には、ADAMTS13 の低下は少なく、aHUS (もしくは secondary TMA) に分類され、血漿交換の有効性が低い。ただし、薬剤性 TTP-HUS のなかには、もともと先天性補体異常が存在し、薬剤曝露が誘因となり補体介在性 aHUS をきたす症例もあり、単一の原因のみとは限らないことに注意が必要である<sup>2,4)</sup>。

## 1. 免疫学的メカニズムの関与する薬剤性 TTP-HUS

### 1) 抗血小板薬

抗血小板薬による薬剤性 TTP-HUS の原因として、チエノピリジン誘導体であるチクロピジンとクロピドグレルがよく知られている。1990～2000 年の報告<sup>5)</sup>では、チエノピリジン誘導体による TMA の原因としてチクロピジンによるものが最も多かったが、近年の報告<sup>6)</sup>では、クロピドグレルによる TMA が増加し頻度は逆転している。チエノピリジン誘導体は、血小板に発現する ADP 受容体(adenosine diphosphate receptor)である P2Y<sub>12</sub> を分子標的として血小板凝集を阻害することにより作用する<sup>7)</sup>。チクロピジンとクロピドグレルは構造式が少しだけ異なる薬剤であるが、TTP-HUS の発症に関しては両者の病態や臨床像は大きく異なる。

チクロピジンによる薬剤性 TTP-HUS の発症は 1,600～4,800 症例中 1 例とされ、薬剤使用後 2 週間以上経ってからの発症が多く<sup>5)</sup>、ほぼすべての症例で 12 週以内に発症した<sup>7)</sup>。性差はなく、発症年齢は平均 64.2 歳、8 割以上の症例で血小板数は 2 万/mm<sup>3</sup>以下であった<sup>5)</sup>。また、多くの症例で ADAMTS13 活性の低下や抗 ADAMTS13 抗体を認

表 3 薬剤性 TTP-HUS の発症機序による分類

	免疫学的機序が関与	用量依存性に発症	
ADAMTS13 活性著減 (二次性 TTP)	・チクロピジン ・クロピドグレル		⇒血漿交換が 有効
ADAMTS13 活性の著減なし (aHUS or secondary TMA)	・クロピドグレル ・キニーネ	・シクロスポリン ・タクロリムス ・マイトマイシン C ・シスプラチン ・ゲムシタピン ・ペントスタチン ・スニチニブ	⇒血漿交換の 有効性が低い

め<sup>8)</sup>、免疫学的機序を介したIgG型の自己抗体産生による二次性TTPと考えられている。治療としては血漿交換が有効であり、Bennettらの報告<sup>5)</sup>によれば、血漿交換施行群と非施行群での生存率は86%対46%と有意差を認めた。後述するクロピドグレルによるTTP-HUSと比較して、血小板減少は重度であるが腎障害は軽度であることが多い<sup>5)</sup>。

クロピドグレルによるTTP-HUSは、10万症例中1例で認め<sup>5)</sup>、薬剤使用后2週間以内の発症が多い<sup>8)</sup>。性差はないが、発症年齢は平均58.1歳であった<sup>5)</sup>。チクロピジンによるTTP-HUSと異なり、血小板減少は軽度であるが腎障害は重度であることが多い。また、ADAMTS13活性の低下する症例は少なく、多くが非免疫学的機序を介して発症するaHUS(もしくはsecondary TMA)と考えられている。血漿交換の有効性も低く<sup>5)</sup>、Bennettらの報告<sup>5)</sup>によれば、血漿交換施行群と非施行群での生存率は72.4%対66.7%と有意差は認めなかった。近年の報告<sup>6)</sup>では、クロピドグレルは後述するマイトマイシンCやカルシニューリン阻害薬(CNI)と違い、用量依存性ではないとされており、TMA寛解後、再開した場合早期に再発する可能性も示唆されている。

## 2) キニーネ

本邦ではキニーネは劇薬に指定されており、抗マラリア薬での使用のみが一般的であるため、本薬剤による薬剤性TTP-HUSが大きな問題になることはないが、米国においては薬剤性TTP-HUSの原因薬物で最も頻度が高い<sup>9)</sup>。これは、米国では筋痙攣などに対するOTC製剤や、その苦味を利用してトニックウォーターなどに含まれていることがあり、口にすることで多いためである<sup>10)</sup>。キニーネは投薬による抗体出現が確認されており、キニーネによるTTP-HUSには顆粒球、リンパ球、内皮細胞、血小板に対する抗体が関与している<sup>11)</sup>。1回のみでの使用でも発症する<sup>11)</sup>が、さらに薬剤曝露による薬剤性TTP-HUSの再発が確認されている唯一の薬剤である<sup>10)</sup>。自己免疫機序が関与するが、ADAMTS13の著減症例は少なく、aHUS(もしくはsecondary TMA)に分類される。臨床症状は、摂取数時間で突然発症の嘔気・嘔吐を認め、下痢(時に血便)、発熱を呈する<sup>12)</sup>。乏尿性急性腎障害(acute kidney injury)を認めることが多い<sup>3)</sup>。また、血球をはじめさまざまな細胞に対する抗体が出現することで、血小板減少、貧血のみならず汎血球減少をきたすことがある<sup>12)</sup>。採血では、上記の血球異常に加えLDHの高値が目立つ<sup>12)</sup>。治療は血漿交換が有効であることが報告されている<sup>13)</sup>が、ADAMTS13活性の低下例が少なく、血漿交換施行後の生命予後や腎予後は不良である<sup>10)</sup>。

## 2. 用量依存性に発症する薬剤性TTP-HUS

### 1) カルシニューリン阻害薬(CNI)；シクロスポリン(CsA)、タクロリムス(TAC)

シクロスポリン(CsA)による薬剤性TTP-HUSは血管内皮障害や血小板凝集作用が原因とされており<sup>14)</sup>、ADAMTS13の低下例は少なくaHUS(もしくはsecondary TMA)に分類される。薬剤使用后、数週から数カ月後に発症することが多く、用量依存性に発症する<sup>15)</sup>。また、総投与量は血管内皮障害と相関することが報告されている<sup>15)</sup>。CsAによる薬剤性TTP-HUSの発症頻度は、エピソード腎生検が行われた腎移植患者で14%<sup>16)</sup>、骨髄移植患者で6~26%と報告されている<sup>17)</sup>。臨床症状としては、重度の腎障害をきたし腎代替療法が必要となることが多い。腎移植患者でのCsAによるTTP-HUSの多くは腎に局限し、移植腎機能低下の原因となる<sup>16)</sup>。治療はCsAの減量・中止、タクロリムス(TAC)への切り替え、血漿交換が行われている。しかしその原因が血管内皮障害と考えられるため、血漿交換が有効でないことが多い<sup>16)</sup>。また、TACも薬剤性TTP-HUSの原因となりうることが知られている<sup>18)</sup>。

TACによる薬剤性TTP-HUS発症も報告されている<sup>18,19)</sup>。ADAMTS13の低下例は報告されておらず、aHUS(もしくはsecondary TMA)に分類される。しかし、CsAと異なり投与量とTTP-HUS発症の関係は明確ではなく<sup>19)</sup>、発症機序は不明である。発症頻度はCsAに比して報告は少なく1~4.7%で、ほとんどが移植患者(肝臓、心臓、骨髄、腎臓)である<sup>19)</sup>。多くは内服開始後1年以内に発症する<sup>19)</sup>。治療はTACの減量・中止、血漿交換が行われている。

腎移植患者におけるCNIによるTMA症例において興味深い報告<sup>16)</sup>があり紹介する。腎および隣腎同時移植患者におけるTMA発症を調べた観察研究で、エピソード腎生検を行った移植患者188例中26例(14%)が生検結果でTMAと診断された。26例中8例はTMAにより移植腎機能喪失した。また、腎組織所見以外のTMAを示唆する所見を認めた症例は26例中2例のみであった。TMA症例26例中24例はCNIとしてCsAを、残りの2例はTACを使用していた。CsAによるTMA症例では、24例中16例がTACへの切り替えを行い、そのうち13例(81%)でTMAの改善を認めた。この報告から、腎(隣腎)移植患者ではTMA症例が多いこと、腎組織以外での所見に乏しいこと、そしてCNIでもCsAがTACに比して発症頻度が高いことが示唆される。

### 2) その他の免疫抑制薬

ムロモナブCD3(OKT3)は腎移植患者でのステロイド抵

抗急性拒絶反応治療薬として使用されることがあるが、10 mg/day を2週間使用した症例で薬剤性 TTP-HUS を発症したとする報告<sup>20)</sup>がある。本邦では5 mg/day の10日間使用が推奨されており、この量では薬剤性 TTP-HUS の発症が少ないと考えられている<sup>12)</sup>。ADAMTS13 活性に関する報告はない。

### 3) 抗腫瘍薬

マイトマイシン C<sup>21)</sup>をはじめ、シスプラチン(±ブレオマイシン)<sup>22)</sup>、ゲムシタビン<sup>23)</sup>、ペントスタチン<sup>24)</sup>、スニチニブ<sup>25)</sup>などが薬剤性 TTP-HUS の原因薬剤として報告されている。そのなかで、報告数が多いマイトマイシン C による薬剤性 TTP-HUS について概説する。

マイトマイシン C は DNA の複製を阻害し抗腫瘍効果を示す薬剤であり、用量依存性に骨髄抑制、肺線維化、腎障害などの副作用を呈することが知られている<sup>12)</sup>。また腎障害を呈した症例のうち、半数は TTP-HUS を発症することが報告されている<sup>21)</sup>。マイトマイシン C による薬剤性 TTP-HUS は、直接的な血管内皮障害が原因であると考えられており<sup>26)</sup>、aHUS (もしくは secondary TMA) に分類される。また、乳癌患者に対する治療において、マイトマイシン C とタモキシフェンの併用は薬剤性 TTP-HUS の発症を増加させることが報告されており<sup>27)</sup>、血管内皮障害以外の機序も関与している可能性がある。マイトマイシン C による TTP-HUS は、薬剤使用後1カ月以降に発症することが多く、累積投与量が 30 mg/m<sup>2</sup>以上にならないと TTP-HUS は合併しないと考えられている<sup>12)</sup>。マイトマイシン C による薬剤性 TTP-HUS の予後は悪く、4カ月での死亡率が75%を超える<sup>28)</sup>。治療はマイトマイシン C の減量・中止、血漿交換、ステロイド、免疫抑制薬治療が行われているが、血漿交換の有用性に関しては否定的な意見もある<sup>29)</sup>。

## 移植関連 aHUS

### 1. 腎移植関連 aHUS

腎移植に関連する aHUS は、再発と *de novo* のどちらかである。aHUS の再発は、補体制御因子の異常を呈するレシピエントに起こり、(typical)HUS である STEC-HUS 症例での移植後再発は稀(1%未満)である<sup>30)</sup>。補体制御因子異常による aHUS を原疾患に持つレシピエントの腎移植後の再発は50%程度で、再発症例の80~90%は移植腎機能の廃絶をきたす<sup>31)</sup>。補体制御因子異常のなかでも腎移植後の aHUS 再発率には原因補体制御因子の種類により差があり<sup>2)</sup>、それぞれを表4に示す。多くの補体制御因子異常で

表4 補体制御因子異常と腎移植後 aHUS 再発

変異	腎移植後再発率(%)
complement factor H(CFH)	75~90
complement factor I(CFI)	45~80
membrane cofactor protein(MCP)	<20
C3	40~70
complement factor B(CFB)	100

高い再発率を認めるが、その原因として、補体の多くは肝臓で合成されるため、腎移植後も遺伝子異常を持ったレシピエントでは異常な補体が産生され続け、aHUS を再発しやすいと考えられる。一方、membrane cofactor protein (MCP) 遺伝子の異常を持ったレシピエントでは、腎移植後の aHUS 再発率が低い。これは、MCP が腎臓で産生されるため、腎移植後、正常な MCP が産生され、自己腎からの異常な MCP 産生に伴う aHUS 再発が起こりにくくなるためである(移植腎に発現するのは非変異体の MCP である)。移植後の再発を防止することを目的に、周術期からの積極的な血漿交換療法を併用することで移植腎機能を保持している報告も散見される<sup>32)</sup>。ただし MCP mutation においては、MCP が細胞表面のアンカー蛋白であり血漿中に循環していないため、血漿交換の効果は乏しい<sup>2)</sup>。一方、*de novo* の腎移植後 aHUS は CNI, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor などの免疫抑制薬<sup>2)</sup>、虚血再灌流障害<sup>33)</sup>、ウイルス感染<sup>34~37)</sup>などが原因となる。しかし、*de novo* aHUS 発症症例においても、もともと補体制御に異常があり、上記の誘因が引き金となり aHUS を発症する可能性が示唆されている<sup>38)</sup>。

### 1) 臨床経過・診断

aHUS の再発は、多くが腎移植後1年以内に起こる<sup>39)</sup>。*de novo* aHUS は腎移植患者の0.8~5%で起こり、移植後3カ月以内に発症することが多い<sup>40,41)</sup>。溶血性貧血、血小板減少、移植腎機能障害を呈し、末梢血の破碎赤血球を認める。溶血に伴い lactate dehydrogenase (LDH) が上昇し、ハプトグロビンの低下を認める。TMA の診断は病理所見が必要であり、出血傾向がなければ全例で腎生検を検討する。しかし、すでに血小板が大幅に減少している場合治療を優先することとなる。詳細は次項に記す。また、移植後の *de novo* aHUS の場合、採血での異常を呈さずプロトコル腎生検にて TMA と病理診断される場合もあり<sup>42)</sup>、移植腎機能の有無にかかわらず施設ごとのプロトコル腎生検を十分に評価する必要がある。

## 2) 予防と治療

### ①移植前

腎不全の原疾患として aHUS が疑われる場合、補体制御因子異常の有無を移植前に検査する必要がある<sup>38)</sup>。そのうえで、表 4 に示す移植後再発率、移植腎機能廃絶のリスクを勘案し、移植自体の適否について検討する必要がある。基本的には、再発率が高い CFH, CFI, CFB, C3 の遺伝子変異を有する患者に対する生体腎移植は勧められない。また、ドナーの選択にも注意が必要である。生体腎移植の場合、aHUS が原疾患のレシピエントに対して、血縁間ドナーは高い再発率を認めることが報告<sup>43)</sup>されており、さらにドナー自身も腎臓摘出が aHUS のリスクとなりうる<sup>44)</sup>ため、通常は勧められない。近年、腎不全の原疾患が補体制御因子異常による aHUS であるレシピエントに対して腎移植を行う場合、エクリズマブの予防的投与が移植後再発を抑制した報告があり<sup>45,46)</sup>、今後の検討が期待される。そのほかに、肝腎複合移植が肝臓での正常な補体産生および腎機能改善、aHUS 再発予防に有用であるとする報告<sup>47)</sup>もあるが、多臓器移植自体が腎移植単独よりもレシピエントにとって大きな侵襲となるため、十分な検討が必要である。

### ②移植後

基本的には Native kidney と同様のマネージメントを行う。腎移植後、溶血性貧血、血小板減少、移植腎機能低下を認めた場合、各々の症例で腎生検の適応の有無を検討する。そして、補体制御因子異常による aHUS が原疾患のレシピエントの場合には、その他の明らかな腎機能障害を呈する原因がない場合、aHUS の再発を疑いエクリズマブによる治療を開始する。原疾患が aHUS でない場合には、*de novo* の aHUS、急性抗体関連拒絶、サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染などを疑う。*de novo* の aHUS が疑われた場合、CNI の減量・中止、血漿交換を検討する。急性抗体関連拒絶、サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染では各々の治療を行う。ただし、*de novo* aHUS であっても、もともと補体制御因子の異常を呈していた可能性があり、上記治療を行っても難治性、抵抗性の場合、エクリズマブの使用を検討する。

再発および *de novo* aHUS に対してエクリズマブでの治療を行った場合、問題となるのは治療期間である。現時点では、いつまで治療を続けるのか明確なプロトコールはなく、いわゆる“止め時”が不明であり、永続的な治療となる可能性がある。また、エクリズマブでの予防・治療を行う場合、本薬剤により被包化細菌感染のリスクが上昇すると考えられ、本剤使用 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン

表 5 TA-TMA 診断基準

1. 末梢血の破碎赤血球数が 2 個/視野以上(強拡大)
2. 血清 LDH が施設基準上限より増加
3. 他に原因のない腎障害および/または神経障害
4. 直接および間接クームス試験陰性

ン接種を行う必要がある。

### 2. 造血幹細胞移植後 aHUS

造血幹細胞移植には、移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)や移植後 TMA(transplantation-associated TMA: TA-TMA)などの致死的な合併症が存在する。TA-TMA は ADAMTS13 活性が著減せず<sup>48)</sup>、診断基準<sup>1)</sup>からは aHUS に分類される。

#### 1) 病因・診断基準

TA-TMA の病因は、血管内皮障害を介した微小血栓形成が考えられている<sup>48)</sup>。血管内皮障害を引き起こす誘因としては、GVHD<sup>49)</sup>、アスペルギルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルスなどによる感染症<sup>50)</sup>、抗癌薬や全身放射線照射などの移植前処置<sup>51)</sup>、CNI 投与<sup>52)</sup>などが報告されている。

TA-TMA 全体の致死率は、これまで共通の診断基準がなかったため確かなデータがない。現在、Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network (BMT-CTN)<sup>53)</sup>(表 5)と European Group for International Working Group (EBMT)<sup>54)</sup>からの診断基準が提唱されている。

#### 2) 治療

TA-TMA に対する治療法は確立しておらず、一般的には CNI の減量・中止を行う<sup>55)</sup>。血漿交換は、実施例では非実施例よりも致死率が高値であったとする報告<sup>50)</sup>があり、効果が期待できない。しかし、血漿交換を施行した TA-TMA 症例で生存群と死亡群を比較した場合、生存群では診断から血漿交換開始までの期間が短い症例が多かったことが報告<sup>56)</sup>されており、早期診断、早期治療介入が重要である可能性が示唆される。補体制御因子異常が存在する場合はエクリズマブが有効である<sup>57)</sup>と報告されている。しかし、永続的な治療が必要となる可能性がある。

## おわりに

薬剤関連 TTP-HUS は、急激な発症から緩徐・潜在性の発症まで、原因薬剤、原疾患、併存疾患などによりさまざまである。また、免疫学的な機序や血管内皮障害など、発症機序も薬剤により異なり、血漿交換の有効性もさまざま

である。腎移植関連 aHUS については、まず補体制御因子異常による aHUS のレシピエント、その血縁ドナーに対して移植は一般的には勧められず、移植前に十分な検討を行う必要がある。さらに移植後再発や補体制御因子異常が存在する TA-TMA に対してエクリズマブは有効であると思われるが、治療開始後は治療期間が永続的となる可能性もある。aHUS を疑う状況となった場合、早期に治療方針決定が迫られる疾患であるため、疾患概念の把握、早期の方針決定を行うことができるよう、知識の整理が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安田 隆, 他. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準. 日腎会誌 2013 ; 55(2) : 91-93.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome : diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013 ; 33(1) : 27-45.
3. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001 ; 8(5) : 286-293.
4. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21(5) : 859-867.
5. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura : a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50(12) : 1138-1143.
6. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura : a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38(8) : 845-853.
7. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) : review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int (Suppl)* 2009 ; (112) : S20-24.
8. Tsai HM, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000 ; 132(10) : 794-799.
9. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura : 2010. *Blood* 2010 ; 116(20) : 4060-4069.
10. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001 ; 135(12) : 1047-1051.
11. Stroncek DF, Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Christie DJ, Shankar RA, Jacob HS. Characterization of multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic hemolytic uremic syndrome and immune agranulocytosis. *Blood* 1992 ; 80(1) : 241-248.
12. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome : a concise review. *Ther Apher Dial* 2004 ; 8(2) : 102-111.
13. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitkamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome : clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 1994 ; 47(4) : 283-289.
14. Grace AA, Barradas MA, Mikhailidis DP, Jeremy JY, Moorhead JF, Sweny P, et al. Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 1987 ; 32(6) : 889-895.
15. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005 ; 31(6) : 681-690.
16. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999 ; 55(6) : 2457-2466.
17. Verburgh CA, Vermeij CG, Zijlmans JM, van Veen S, van Es LA. Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11(7) : 1332-1337.
18. Holman MJ, Gonwa TA, Cooper B, Husberg BS, Goldstein RM, Gibbs JF, et al. FK506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transplantation* 1993 ; 55(1) : 205-206.
19. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy : report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 1999 ; 67(4) : 539-544.
20. Abramowicz D, Pradier O, Marchant A, Florquin S, De Pauw L, Vereerstraeten P, et al. Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 1992 ; 339(8796) : 777-778.
21. Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 1985 ; 55(1) : 47-50.
22. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984 ; 101(1) : 41-44.
23. Rabinowits G, Herchenhorn D, Rabinowits M, Weatge D, Torres W. Fatal pulmonary toxicity in a patient treated with gefitinib for non-small cell lung cancer after previous hemolytic-uremic syndrome due to gemcitabine. *Anticancer Drugs* 2003 ; 14(8) :

- 665-668.
24. Leach JW, Pham T, Diamandidis D, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) following treatment with deoxycoformycin in a patient with cutaneous T-cell lymphoma (Sezary syndrome) : A case report. *Am J Hematol* 1999 ; 61 (4) : 268-270.
  25. Costero O, Picazo ML, Zamora P, Romero S, Martinez-Ara J, Selgas R. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 (3) : 1001-1003.
  26. Cattell V. Mitomycin-induced hemolytic uremic kidney. An experimental model in the rat. *Am J Pathol* 1985 ; 121 (1) : 88-95.
  27. Montes A, Powles TJ, O'Brien ME, Ashley SE, Luckit J, Treleaven J. A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A (13) : 1854-1857.
  28. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome : analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 (6) : 781-789.
  29. James NG. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, MA : Waltham, 2014.
  30. Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome : high rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation* 2003 ; 76 (5) : 821-826.
  31. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome : prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 (1) : 88-99.
  32. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010 ; 10 (7) : 1517-1523.
  33. Kwon O, Hong SM, Sutton TA, Temm CJ. Preservation of peritubular capillary endothelial integrity and increasing pericytes may be critical to recovery from postischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 (2) : F351-359.
  34. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, Dall'Amico R, Montini G, Andreetta B, et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 (6) : 1132-1137.
  35. Waiser J, Budde K, Rudolph B, Ortner MA, Neumayer HH. *De novo* hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 (3) : 556-559.
  36. Olie KH, Goodship TH, Verlaak R, Florquin S, Groothoff JW, Strain L, et al. Posttransplantation cytomegalovirus-induced recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation : successful treatment with intensive plasma exchanges and ganciclovir. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 (1) : e12-15.
  37. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Esmaili H, Keyvani H. Postrenal transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis and thrombotic microangiopathy associated with parvovirus b19 infection. *Am J Transplant* 2008 ; 8 (6) : 1340-1344.
  38. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 (1) : 23-35.
  39. Lahlou A, Lang P, Charpentier B, Barrou B, Glotz D, Baron C, et al. Hemolytic uremic syndrome. Recurrence after renal transplantation. Groupe Cooperatif de l'Ile-de-France (GCIF). *Medicine (Baltimore)* 2000 ; 79 (2) : 90-102.
  40. Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, et al. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 (4) : 844-850.
  41. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (5) : 1058-1068.
  42. Hastings MC, Wyatt RJ, Ault BH, Jones DP, Lau KK, Gaber AO, et al. Diagnosis of *de novo* localized thrombotic microangiopathy by surveillance biopsy. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 (5) : 742-746.
  43. Donne RL, Abbs I, Barany P, Elinder CG, Little M, Conlon P, et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent *de novo* disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 (6) : E22.
  44. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008 ; 12 (6) : 619-629.
  45. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012 ; 12 (12) : 3337-3354.
  46. Krid S, Roumenina LT, Beury D, Charbit M, Boyer O, Fremeaux-Bacchi V, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant* 2012 ; 12 (7) : 1938-1944.
  47. Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G, Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 (5) : 940-949.
  48. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond : hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011 ; 118 (6) : 1452-1462.
  49. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008 ; 21 (2) : 139-148.
  50. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation : a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004 ; 44 (2) : 294-304.

51. Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2007 ; 19(2) : 148-154.
52. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 45(4) : 689-693.
53. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary : thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ; 11(8) : 571-575.
54. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy : results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007 ; 92(1) : 95-100.
55. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012 ; 158(3) : 323-335.
56. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, Khoury JC, Pinkard SL, Carey PM, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion* 2013 ; 53(3) : 661-667.
57. Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* 2013 ; 161(2) : 279-280.