

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020

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 TTP グループ

I. はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である¹⁾。TTPは、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)と共に、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)に分類される代表的な疾患である。TTPには後天性と先天性(Upshaw-Schulman 症候群: USS)が存在する。以前はTTPに対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的5徴候(血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状)を中心とした臨床所見で診断されていた。しかしその後、血液中の止血因子である von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素ADAMTS13の活性著減によりTTPが発症することが報告され^{2,3)}、現在ではADAMTS13活性著減によりTTPが診断されるようになった⁴⁾。先天性はADAMTS13遺伝子異常により^{5,6)}、後天性はADAMTS13に対する自己抗体が産生されることにより発症する^{2,3)}。

この診療ガイドは「血液凝固異常症等に関する研究」班 TTP グループに属するTTP診療の専門家によるエキスパートコンセンサスである。2017年に「TTP診療ガイド2017」⁷⁾として報告したが、その後の3年間で保険診療上の進捗が認められたので、「TTP診療ガイド2020」として部分的に改定した。これを「血液凝固異常症に関する研究」班 TTP グループの研究成果として報告したものである。

TTPは希少疾患であるため多数例での検討は困難であるが、可能な限り科学的根拠に基づいた記述となるよう努めた。また、後天性と先天性TTPを別項目として記載し、治療法にはGRADEシステムに従い推奨度(表1)を付けた。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。さらに、指定難病のTTPの診断基準がADAMTS13活性10%未満となったことより、この診療ガイドではADAMTS13活性非著減例(10%以上)については扱わない。臨床的にTTPと診断されるがADAMTS13活性が著減していない症例は、現状ではその病態が明らかでないが、TTPと同様に直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

II. TTP の病態

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motifs 13)は、ADAMTS ファミリーで 13 番目に報告された酵素である⁸⁾。ADAMTS13 の基質である VWF は主として血管内皮細胞で産生されるが、産生直後は非常に大きな分子量の超高分子量 VWF 重合体 (unusually large VWF multimers: UL-VWFM) で、血液中に分泌されると直ちに ADAMTS13 によって切断される¹⁾。VWF の血小板との結合能はその分子量に依存し、大きな分子量の VWF は血小板血栓を作りやすい⁹⁾。また、VWF の血小板血栓形成能はずり応力にも依存し¹⁰⁾、血流の早い動脈や血管径の細い部分で高いずり応力が発生し、VWF が活性化する。ADAMTS13 活性の著減する TTP においては、血管内皮細胞から血液中に分泌された UL-VWFM が ADAMTS13 による切断を受けないために血液中に残存し、高ずり応力の発生する微小血管内で構造変化を受け、血小板と付着しやすくなり血小板血栓を形成する。この血小板血栓が、腎臓や脳などの流入血管に形成されると臓器障害が発症する。

III. ADAMTS13 検査

ADAMTS13 活性測定には、当初は全長 VWF を切断させる方法^{11,12)}が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短い VWF 合成基質¹³⁾が用いられるようになった^{14,15)}。これによって、手技が簡便となり数時間で ADAMTS13 活性の結果が得られるようになった。健常人を 100% (1 U/mL) とした単位で示される。

ADAMTS13 に対する自己抗体として、*in vitro* で活性を阻害するインヒビターと、活性は阻害せず ADAMTS13 に結合するだけの結合抗体が知られている¹⁶⁾。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の場合もある¹⁷⁾。ADAMTS13 自己抗体は、日常臨床ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を 50%低下させる力価を 1 Bethesda Unit (BU) と定義する¹⁸⁾。後天性 TTP 症例の多くでインヒビターが検出される^{19,20)}が、1 BU/mL 以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するように ADAMTS13 インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性 TTP である可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

ADAMTS13 活性測定および自己抗体 (インヒビター) 検査は、2018 年 4 月より保険適用となった。

IV. 後天性 TTP

1) 歴史的背景

1924年に米国の Moschcowitz²¹⁾により最初の後天性 TTP と考えられる症例が報告されたが、長く病因不明のまま、同様の症例報告のみが続いた。1966年に Amorosi と Ultmann²²⁾によりこれらの症例報告に共通して認められる5つの症状が報告され、古典的5徴候と呼ばれるようになった。その後、5徴候の中でも血小板減少と溶血性貧血の2徴候が診断に重要であることが認識されるようになり、この2徴候をもとに診断して血漿交換の有用性が示された²³⁾。なお、TTP という病名は、1947年に Singer ら²⁴⁾によって提案されている。

1991年に TTP に対する血漿交換の有用性が示されても、その病因については不明なままであった。1980年代から TTP 患者血漿中に UL-VWFM が存在すること²⁵⁾、TTP 患者の剖検で認める血栓は VWF が豊富な血小板血栓であること²⁶⁾など、VWF の病因への関与が示されていた。1996年に VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性測定法が確立され^{11,12)}、1998年に TTP 患者において ADAMTS13 活性が著減することが報告された^{2,3)}。しかし、従来後天性 TTP と診断されていた症例の中でも ADAMTS13 活性が著減しない症例が存在することから²⁷⁻²⁹⁾、ADAMTS13 による診断と臨床所見による診断という2つの診断基準が存在する状態が続いた。ADAMTS13 活性著減の程度についても議論があったが、最終的に ADAMTS13 活性 10%未満のみを TTP と診断することに国際的なコンセンサスが得られつつある³⁰⁾。

2) 後天性 TTP の定義

ADAMTS13 に対する自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることによって発症する。

3) 疫学

TTP の発症頻度は、臨床所見で診断していた時期では海外から年間 100 万人当たり 4~11 人と報告されていたが^{31,32)}、ADAMTS13 活性が 10%未満で診断した場合の頻度は不明である。ただし、ADAMTS13 活性 5%未満で診断した場合には 100 万人あたり 1.74 人という報告がある³¹⁾。発症年齢は、ADAMTS13 活性著減で診断した海外の症例では中央値 36~51 歳で、女性の比率は 65%~100%であった^{19,28,33,34)}。ADAMTS13 活性 5%未満の日本の症例では²⁰⁾、中央値 54 歳とやや高齢で、女性の比率は 55%とやや低かった。

4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に ADAMTS13 活性を測定し、10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。活性阻害抗体（インヒビター）が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります、注意を要する。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性 TTP と診断し、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 自己抗体が産生される場合には後天性二次性 TTP と診断する。

TTP を疑う際の古典的 5 徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が 10 万/ μ L 未満が基準とされるが、1-3 万/ μ L の症例が多く、日本人における TTP の集計では中央値は 1 万/ μ L である²⁰⁾。

② 溶血性貧血

細血管障害症性溶血性貧血に分類される赤血球の機械的破壊による貧血である。ヘモグロビンは、海外では 8-10g/dL の症例が多いとされるが³⁵⁾、日本人では中央値 7.3g/dL とやや低い²⁰⁾。破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。他に赤血球の形態異常がなく、末梢血に 1%以上の破碎赤血球が存在することが TMA の有意な所見とされている³⁶⁾が、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々である。ただし、血清クレアチニンは 2mg/dL 未満であることが多く²⁰⁾、血液透析を必要とする重症の急性腎不全の場合は HUS が疑われる。

④ 発熱

37°C以上の微熱から 39°C台の高熱まで認める。30%程度^{33,34)}から 72%²⁰⁾の症例で認めるとの報告がある。

⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識

レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害など、様々な症状が出現する
場合がある。症状の改善と増悪、部位が移動するなどのいわゆる動揺性が特
徴であり、血漿交換で劇的に軽快することも多い。日本人の検討では79%の
症例で認めているが²⁰⁾、海外では50%程度^{19,28)}の症例にしか認めないとの報
告もある。

5) 鑑別診断

ADAMTS13 活性による明確な診断基準が作成されたことにより、鑑別に困るこ
とは少ないと考えられるが、以下のような代表的な鑑別疾患が存在する。ま
た、TMA はその病因により分類されるようになり、現状では表2に示すよう
に臨床診断と対応すると考えられる。

① 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

TTP 症例ではPT、APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下
しないことが多く、FDP、D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC
の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が
延長し、フィブリノゲンが減少する。

② 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS)

O157 などの志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*: STEC) 感
染による STEC-HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA) などの大腸菌
の関与を確認する方法や抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体などで診断する。
STEC-HUS 以外の症例は、非典型 (atypical) HUS (aHUS) と呼ばれていた。最
最近では、aHUS は H 因子や補体 C3 異常などの補体関連因子異常のみを指すよ
うになっており³⁷⁾、病因分類では補体関連 TMA と呼ばれている。

③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癩に伴って、溶血 (hemolysis)、肝逸
脱酵素の上昇 (elevated liver - enzymes)、血小板減少 (low platelets) を認
める多臓器障害である。診断は、Sibai らの診断基準³⁸⁾によって行われるが、
この基準ではTTP との鑑別が困難である。ADAMTS13 活性が著減していればTTP
と診断する。

④ Evans 症候群

Evans 症候群は自己免疫性溶血性貧血に特発性血小板減少性紫斑病

(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)を合併する疾患で、直接クーモス陽性である。ただし、直接クーモス陰性 Evans 症候群も存在するが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

⑤ 二次性 TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、造血幹細胞移植、腎臓移植などの移植、悪性疾患などに伴って TMA が発症することが報告されている。病因は明らかになっていないが、血管内皮細胞障害が主たる要因であると考えられている。

⑥ その他の TMA

基礎疾患も伴わず、臨床的に TMA であるが ADAMTS13 活性が著減していない TMA が存在する。また、古典的 5 徴候を持つことから以前は TTP と診断されていた症例も含まれる。

6) 治療

後天性 TTP で科学的根拠が示されている治療法は血漿交換のみである²³⁾。血漿交換の開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため³⁹⁾、後天性 TTP を疑った場合には、できるだけ早期に血漿交換を開始することが必要である。ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、その結果を待たずに治療を開始する必要がある。以下に代表的な治療法と推奨度 (表 1) を記載する。

A. 急性期

a) 血漿交換 (推奨度 1 A)

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量 (以下の計算式で概算可能) の 1~1.5 倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない UL-VWFm の除去、などが予想される²⁹⁾。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、置換液として使用してはならない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が劣ることが報告されている²³⁾。

循環血漿量 (mL) = 体重 (kg) x 70 (mL/kg) x (1 - ヘマトクリット / 100)

血漿交換

FFP 50～75mL/kg を置換液として、1日1回連日、開始後1ヶ月を限度として、血小板数が正常化（15万/ μ L以上）して2日後まで連日施行する。
以前は血漿交換の回数が週3回までに制限されていたが、2018年4月から上記の国際基準³⁵⁾と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

b) ステロイド療法（推奨度1B）

ステロイドパルス療法、ステロイド大量内服のいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない⁴⁰⁾。ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度1にした。

ステロイドパルス療法（保険適用外）

メチルプレドニゾロン 1,000mg

1日1回 約2時間かけて点滴静注、血漿交換実施後に投与する。

当初3日間継続、その後ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しない。精神神経症状の存在やICU管理などの影響で、点滴を継続する場合はメチルプレドニゾロン500mg/日、250mg/日、125mg/日を2日間ずつ投与し、その後ステロイド内服30mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、プレドニン0.5-1mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

ステロイド大量内服（保険適用外）

プレドニゾロン 1mg/kg/日

減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、1mg/kg/日を2週間維持し、その後0.5mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降の減量は2.5-5mg/週程度を目安に行うが、血小板数やADAMTS13インヒビター力価を参考に減量する。

c) 抗血小板薬（推奨度2B）

血小板数が5万/ μ L以上に回復した場合にアスピリン投与が行われる場合があるが、TTPの再発予防に対する効果は明らかではない。

抗血小板薬療法（保険適用外）

アスピリン 81~100 mg 1日1回、朝内服 ステロイド中止まで

d) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値7.0g/dL未満を目安に行うが^{35,41)}、心疾患が存在すれば8.0g/dL未満を目安とする⁴²⁾(推奨度1A)。なお、血小板輸血は致死的な出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる^{35,43,44)}(推奨度1B)。

また、二次性TTPで薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。二次性TTPでもADAMTS13活性が著減しているため、原発性と同様に血漿交換を実施する。

B. 難治例、早期再発例

血漿交換を5回以上行っても血小板数が5万/ μ L以上に回復しない場合、もしくは15万/ μ L以上に回復しても再度血小板数が5万/ μ L未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する(推奨度1B)⁴⁵⁾。この場合に、血漿交換によるADAMTS13の投与に反応して、ADAMTS13インヒビターが上昇していること(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13活性とインヒビター検査を反復することが望ましい⁴⁶⁾。ADAMTS13活性とインヒビターは、TTPと診断した日から1ヶ月以内は、健康保険で1週間に1回測定可能である。ADAMTS13 inhibitor boostingの場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、リツキシマブ治療の併用が強く推奨される。なお、TTPに対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は10日~14日間であるため、その間も血漿交換が必要な場合がある。

a) リツキシマブ(推奨度1B)

リツキシマブは、CD20に対するモノクローナル抗体であり、体内のBリンパ球を減らすことでADAMTS13インヒビターの産生を抑制する。難治例を中心に広く使用されている薬剤である^{45,47,48)}。2020年2月に後天性TTPに適用拡大されたが、現状では難治例、再発例を中心に使用することが推奨される。急性期の第一選択として、また臨床的に寛解期であるがADAMTS13活性が著減している症例の再発予防に対しては、科学的根拠が明らかではないので現状では積極的に使用を勧めない。ただし、他に治療法がなく重篤な状態である場合など、個々の患者の状態によって判断すべきである。

急性期での使用とは、血漿交換とステロイド療法と同時にリツキシマブを

開始することである。再発率を抑制する効果が報告されている⁴⁷⁾。また臨床的に寛解であるが ADAMTS13 活性が著減している症例とは、治療によって血小板数が正常となり LDH などの検査所見が正常となり、臨床症状も消失しているにも関わらず、ADAMTS13 活性が著減している場合のことである。このような症例は再発が多いことが報告されているが¹⁷⁾、リツキシマブの使用により再発が抑えられることが報告されている⁴⁹⁾。

リツキシマブ療法

リツキシマブ 375 mg/m²

リツキシマブ投与によりインフュージョンリアクション（発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素血症など）などの重篤な副作用が生じることがあるので、前投薬（抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン）を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。特に初回投与時には注意が必要である。血漿交換と併用する場合には血漿交換実施後に投与する。

1 週間に 1 回投与、合計 4 回

リツキシマブ以外に下記の治療が難治例、再発例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

b) シクロfosファミド（推奨度 2 B）（保険適用外）⁵⁰⁾

シクロfosファミド 500mg/body

1 日 1 回、2 時間で投与、通常は 1 回のみ投与
複数回投与は骨髄抑制の可能性あり

c) ビンクリスチン（推奨度 2 B）（保険適用外）⁵¹⁾

ビンクリスチン 1 mg/body

1 日 1 回ゆっくり静脈投与、通常は 1 回のみ投与
複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり

d) シクロスポリン（推奨度 2 B）（保険適用外）⁵²⁾

シクロスポリン 4 mg/kg 1 日 2 回に分けて連日内服投与。

シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ 100-200 ng/mL 程度を維持する。

e) その他の治療（保険適用外）

以前は脾臓摘出（推奨度 2C）⁵³⁾、免疫グロブリン大量療法（推奨度 2C）⁵⁴⁾ が難治例、再発例の TTP に対して実施されていたが、リツキシマブが使用されることが多くなり、現状では選択される機会が少なくなっている。

C. 寛解期

寛解期となった場合、ステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの有無を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても、ADAMTS13 活性が著減し、インヒビターを認める場合がある^{17,55)}。寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されている^{17,55)}。

7) 重症度分類

指定難病で使用されている重症度分類を表 3 に示す。8 項目のうち 1 項目でもあれば中等症以上となり、指定難病による医療費補助の対象となる。

8) 予後

TTP は、無治療の場合は 90%以上死亡する極めて予後不良の疾患であったが²²⁾、血漿交換が導入され 80%前後の生存率が得られるようになった^{19, 20, 23, 28, 33)}。ADAMTS13 活性 10%未満の症例における予後因子として、血清クレアチニン高値、インヒビター 2BU/mL 以上が報告されている¹⁹⁾。なお、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、心筋トロポニンを検査することが必要である³⁵⁾。トロポニンが高値で虚血性心疾患が疑われる場合は突然死に注意する。

V. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群、USS)

1) 歴史的背景

1950 年代から新生児期に重症黄疸と血小板減少を合併する疾患の存在が知られていた⁵⁶⁾。1960 年に Schulman ら⁵⁷⁾は、新生児期から出血症状や血小板減少を反復する 8 才女児例を報告したが、本症例の特徴的所見は少量の FFP 輸注で血小板減少が劇的に改善することであった。1978 年には Upshaw⁵⁸⁾が同様に慢性血小板減少を示す 28 才女性例で FFP 輸注によって劇的に症状が改善することを報告した。その後、このような症例の原因が血中フィブロンectin 低下に関連づけられ Upshaw-Schulman 症候群 (USS) と命名されたが⁵⁹⁾、フィ

プロネクチン低下の所見はその後否定された。以後 USS の病名は欧米では殆ど用いられなくなり、慢性再発性(chronic relapsing: CR)TTP²⁵⁾という病名が長く使用されるようになったが、この名称は TTP が先天性と後天性の二種類存在する事を曖昧にしてしまった。

一方、1982年に Moake ら²⁵⁾は CR-TTP の寛解期には UL-VWFM が出現するという重要な発見を行い、また 1997年に Furlan らは⁶⁰⁾、CR-TTP 患者では VWF 切断酵素(VWF-CP、後の ADAMTS13)活性が著減している事を報告した。しかし、彼等の CR-TTP 患者には先天性と後天性 TTP の双方が含まれていた事、また Furlan らの VWF-CP 活性測定法では患者両親の活性も正常と報告された。2001年7月に Kinoshita らは⁶¹⁾、本邦 USS 患者解析で、患者は活性著減、患者の両親は活性が半減することを見だし、USS は常染色体劣性遺伝形式であることを示した。同年10月 Levy らは⁵⁾、家族性 TTP の患者と家族における positional cloning で ADAMTS13 遺伝子を同定した。このことによって、USS が *ADAMTS13* 遺伝子異常によって発症する先天性 TTP として認識され、USS の呼称は先天性 TTP と同一のものとして認識されるようになった。以後、本邦で2種類の ADAMTS13 活性の簡易測定法が開発されたこともあり^{14,15)}、多数の USS 患者が発見されている。

2) 先天性 TTP の定義

ADAMTS13 遺伝子異常により ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成される遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

3) 疫学

先天性 TTP の正確な頻度は不明である。後天性 TTP に比べてかなり少ないと考えられているが⁶²⁾、ヨーロッパでの推計は人口 100 万人あたり 0.5~4 人との報告もある⁶³⁾。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり⁶⁴⁾、実際 2019 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 67 例である。常染色体劣性遺伝であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 67 例では男性 28 例、女性 39 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に先天性 TTP と診断される症例が多いためと考えられる。

また、発症時期により 2 つの臨床タイプに分類できる⁶⁵⁾。

早期発症型：先天性 TTP の特徴的な所見として、新生児期に交換輸血を必要とする Coombs 試験陰性の重症黄疸で発症する例が全体の 25-40% に見られる⁶⁶⁾。その際に血小板減少を認めるが、必ずしも血小板数 5 万/ μ L 未満に著減するわけでは無い⁶⁶⁾。その後、乳幼児か

ら小児期の間は発熱を伴う感染症時に血小板減少を繰り返す。このため、しばしば ITP と誤診されやすい。先天性 TTP と正しく診断された症例には、FFP の定期輸注が行われている。

成人発症型：小児期以降に妊娠や感冒などの感染に伴って血小板減少が出現し、先天性 TTP と診断される。ただし、成人発症型においても小児期に血小板減少が認められ、ITP と誤診されている症例もある。このように先天性 TTP では溶血性貧血の程度が軽く、見過ごされている可能性があるが、女性の場合は妊娠すると必ず TTP 症状が明らかになる⁶⁷⁾。なお、男性の場合には 63 歳で初めて TTP と診断された日本人の報告もある⁶⁸⁾。

4) 診断

血小板減少を認め、ADAMTS13 活性が 10%未満に低下している症例で、ADAMTS13 インヒビターが陰性の症例は先天性 TTP が疑われる。しかし、インヒビター陰性の判断は必ずしも容易ではなく、経時的な同酵素活性の確認や両親の ADAMTS13 検査で後天性との鑑別が可能な場合がある。確定診断には *ADAMTS13* 遺伝子解析が必要である。先天性 TTP 患者の両親はヘテロ接合体異常であることから、ADAMTS13 活性は 30～50%を示す場合が多い^{6,69)}。

鑑別すべき疾患として、通常の治療に反応しない ITP や妊娠で発症する補体関連 TMA、HELLP 症候群などがある。先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、血小板減少などの症状を常に認めるわけではないことを認識する。

5) *ADAMTS13* 遺伝子解析

先天性 TTP の遺伝形式は常染色体劣性遺伝であるが、*ADAMTS13* 遺伝子異常はホモ接合体異常と複合ヘテロ接合体異常が報告されている^{5,70)}。日本国内で先天性 TTP と *ADAMTS13* 遺伝子解析で確定診断された 55 例では、ホモ接合体異常 10 例と複合ヘテロ接合体異常 45 例であった。

6) 治療

先天性 TTP 症例の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみに FFP 輸注が必要な症例まであり、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。血小板数の増加や尿潜血の程度などで、FFP の投与量と投与期間を決定する必要がある。

FFP 輸注（推奨度 1 B）

FFP 5～10mL/kg を 2～3 週ごとに輸注する。症状出現時には、まず 10mL/kg を輸注して効果を確認する。この際には、アレルギー反応や感染症などの副作用を最低限にするため、FFP 提供ドナーの人数が最小となるように考慮する。

7) 重症度分類

指定難病で使用されている先天性 TTP の重要度分類を表 4 に示す。治療の必要のない軽症以外は医療補助の対象となる。

8) 予後

先天性 TTP は適切に診断し、FFP による治療を行えば、予後は比較的良好であると考えられる。日本で発見された 59 例中に死亡例が 8 例報告されている。そのうち 5 例は血液透析導入後であり、腎機能障害の悪化を予防することが予後の改善につながると考えられる。また、現在までに日本国内からの報告はないが、先天性 TTP で FFP 投与により ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなる可能性があるため、ADAMTS13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

文献

- 1) Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med* 2002; **53**: 75-88.
- 2) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1578-1584.
- 3) Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1585-1594.
- 4) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1847-1848.
- 5) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; **413**: 488-494.
- 6) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 11902-11907.
- 7) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, et al. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. *臨床血液* 2017; **58**: 271-281.
- 8) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; **276**: 41059-41063.
- 9) Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; **72**: 341-348.
- 10) Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; **84**: 289-297.
- 11) Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; **87**: 4223-4234.
- 12) Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; **87**: 4235-4244.
- 13) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 2004; **103**: 607-612.
- 14) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; **129**: 93-100.

- 15) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, et al. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 2006; **46**: 1444-1452.
- 16) Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; **102**: 3241-3243.
- 17) Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; **109**: 2815-2822.
- 18) Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; **34**: 875-876.
- 19) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; **115**: 1500-1511; quiz 1662.
- 20) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired Idiopathic ADAMTS13 Activity Deficient Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Population from Japan. *PLoS One* 2012; **7**: e33029.
- 21) Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceeding New York Pathological Society* 1924; **24**: 21-24.
- 22) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-159.
- 23) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
- 24) Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; **2**: 542-554.
- 25) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435.
- 26) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; **38**: 469-479.

- 27) Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; **98**: 1765-1772.
- 28) Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; **102**: 60-68.
- 29) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; **41**: 68-74.
- 30) Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016.
- 31) Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1432-1436.
- 32) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; **142**: 819-826.
- 33) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; **103**: 4043-4049.
- 34) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; **83**: 233-244.
- 35) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**: 323-335.
- 36) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012; **34**: 107-116.
- 37) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 536-543.

- 38) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 1000-1006.
- 39) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; **70**: 319-323.
- 40) Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; **89**: 591-596.
- 41) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1381-1391.
- 42) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-417.
- 43) Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015; **90**: E127-129.
- 44) Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015; **55**: 1116-1127; quiz 1115.
- 45) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; **104**: 228-235.
- 46) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, et al. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 2015; **55**: 2321-2330.
- 47) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118**: 1746-1753.
- 48) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; **40**: 104-111.
- 49) Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission

efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
Blood 2014; 124: 204-210.

- 50) Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; **52**: 2436-2444.
- 51) Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; **45**: 41-49.
- 52) Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; **84**: 313-314.
- 53) Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**: 768-776.
- 54) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al. Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med* 2013; **52**: 1883-1891.
- 55) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; **93**: 232-239.
- 56) Dacie JV, Mollison PL, Richardson N, Selwyn JG, Shapiro L. Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med* 1953; **22**: 79-98.
- 57) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960; **16**: 943-957.
- 58) Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; **298**: 1350-1352.
- 59) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med* 1979; **300**: 368.
- 60) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; **89**: 3097-3103.
- 61) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*

- 2001; **74**: 101-108.
- 62) Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; **2015**: 631-636.
- 63) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. Hamostaseologie 2013; **33**: 138-143.
- 64) Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. J Thromb Haemost 2011; **9**: 1654-1656.
- 65) Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, et al. Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. ADAMTS13 2015; 73-90.
- 66) Fujimura Y, Lammle B, Tanabe S, et al. Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. Blood Adv 2019; **3**: 3191-3195.
- 67) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. Br J Haematol 2009; **144**: 742-754.
- 68) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. Thromb Haemost 2012; **107**: 1003-1005.
- 69) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. Blood 2004; **103**: 1305-1310.
- 70) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. J Thromb Haemost 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.

表1 GRADE systemによる推奨度□

推奨度の強さ□

1. 強い推奨□

ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より□
明らかに勝っており、その信頼度が高い□

2. 弱い推奨□

良好な結果が不良な結果より勝っているが、□
その信頼度は低い□

推奨の基になったエビデンスの質□

A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、□
あるいは観察研究による極めて強いエビデンス□

B: RCTsによる限定的なエビデンス、□
あるいは観察研究による強いエビデンス□

C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、□
観察研究による弱いエビデンス、□
あるいは間接的エビデンス□

RCT;ランダム化比較試験□

表2 病因によるTMAの分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13欠損TMA	ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群)	ADAMTS13遺伝子異常
		ADAMTS13に対する自己抗体	後天性TTP	ADAMTS13活性著減、 ADAMTS13自己抗体あり
感染症合併TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌(STEC) (O157大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査でSTEC感染を証明
		肺炎球菌 (ノイラミダーゼ分泌)	肺炎球菌HUS	肺炎球菌感染の証明
補体関連TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H因子、I因子、MCP、C3、B因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3低値、C4正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗H因子抗体		抗H因子抗体の証明
凝固関連TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ε (DGKE)、THBD遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
二次性TMA	病因不明	自己免疫疾患	膠原病関連TMAなど	SLE、強皮症などの膠原病が多い
		造血幹細胞移植	造血幹細胞移植後TMA	血小板輸血不応、 溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		臓器移植(腎臓移植、肝臓移植など)	臓器移植後TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連TMA	悪性リンパ腫、胃がん、膵がんなどに多い
		妊娠	妊娠関連TMA、HELLP症候群	HELLP症候群は妊娠30週以降に発症し、高血圧を合併することが多い。
薬剤(マイトマイシンなど)	薬剤性TMA	薬剤使用歴		
その他のTMA	病因不明	その他	TTP類似疾患、他	TTPの古典的5徴候の存在、など

TMA: thrombotic microangiopathy
TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura
HUS: hemolytic uremic syndrome
SLE: systemic lupus erythematosus
THBD: thrombomodulin
HELLP症候群: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群

表3 後天性TTPの重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2 BU/mL以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点
重症 3点以上
中等症 1点～2点
軽症 0点

表4 先天性TTP重症度分類□

- 1) 重症□
維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者□
- 2) 中等症□
定期的、または不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者□
- 3) 軽症□
無治療で経過観察が可能な患者□

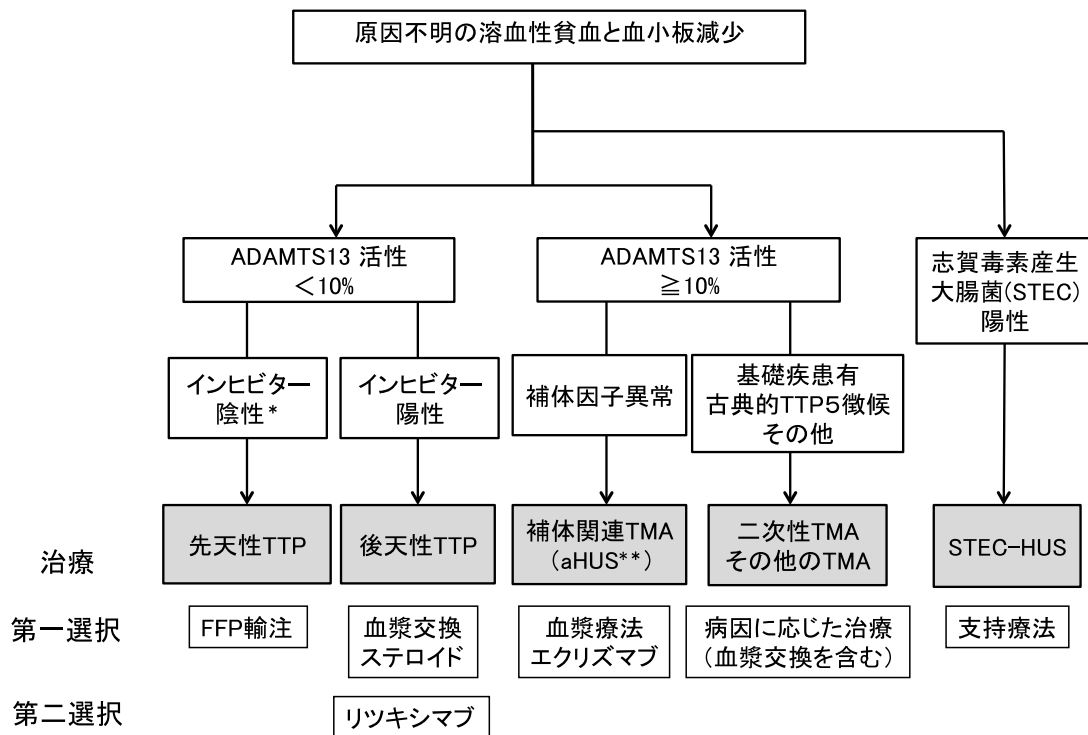


図1 TMAの診断と治療

* インヒビター陰性であっても、ADAMTS13結合抗体陽性の後天性TTPが存在する。
 **非典型HUS: 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。