

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2026

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 作成方法

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として2017年に「TTP診療ガイド2017」[7]として作成した。その後保険診療上での進捗に合わせて「TTP診療ガイド2020」、「TTP診療ガイド2023」として改訂が進められた。Minds方式の診療ガイドラインを目指しTTP治療薬に関するclinical question (CQ)を設定し、エビデンスの収集を行い、推奨を追加した。

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 の血小板結合能はその分子量に依存し、高分子量の 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はずり応力が発生し、VWF が活性化される。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、高は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。この血小板血栓が微小血管内に形成されることによって、心臓や脳などを含む虚血性臓器障害を呈し致死的転帰となる。

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 (VWF73) [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。健常人プール血漿における ADAMTS13 活性を 100% (1 U/mL) と規定する。

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 (阻害抗体) と、活性は阻害せず ADAMTS13 のクリアランスを向上させる結合抗体 (非阻害抗体) 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、本邦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、健常人プール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 症例では通常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。

なお、日本国内で ADAMTS13 活性とインヒビター検査は保険適用となって

いるが、多くの病院では外注検査で対応するため結果を得るまでに 3～5 日程度の時間を要する。TTP 治療を早急に開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想するスコアリングシステムとして、French スコア[21]と PLASMIC スコア[22]が用いられている(表 2) [23]。2 つのスコアリングシステムは TMA が疑われる症例において ADAMTS13 活性著減を予測するものであり、TMA の徴候がない症例で使用することは意味がない。

IV 後天性 TTP

1) 歴史的背景

1924 年に米国の Moschcowitz[24]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 Ultmann[25]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[26]。なお、TTP という病名は、1947 年に Singer ら[27]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[28]、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[29]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[30-32]、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 と診断することで国際的なコンセンサスが得られている[33]。

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[34, 35]、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[34]。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, 31, 36, 37]。ADAMTS13 活性 5%未満の日本の症例では、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[20]。

4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を呈する患者において、ADAMTS13 活性著減（活性 10%未満）に加え、ADAMTS13 に対する自己抗体の存在を持って後天性 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悪性腫瘍に関連して 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 8-10 g/dL の症例が多いとされるが[38]、日本人では中央値 7.3 g/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[39]が、破碎赤血球は定量化が困難である。TTP でも認めないこと、後述の播種性血管内凝固（DIC）でも認める場合があるため、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前述の French スコアや

PLASMIC スコアで示されるように 2 mg/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 TTP よりも 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[36, 37]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, 31]の症例にしか認めないと報告もある。

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。また図 1 に TMA の診断と治療アルゴリズムを示す。

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[40]。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[41]、病因分類では補体介在性 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癇に伴って、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[42]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、直接クームス陽性である。ただし、直接クームス陰性 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 ビタミン B12 欠乏性貧血

ビタミン B12 欠乏性貧血は、胃全摘術後や抗内因子抗体産生、摂取不足などによって生じる疾患である。重症例では無効造血を反映して間接ビリルビンや LDH の上昇を呈し、重度の大球性貧血と血小板減少から TTP と誤診されることがある[43, 44]。TTP 鑑別時にはビタミン B12 活性測定も合わせて行うべきである(200 pg/mL 以下は低値とされている)。

⑥ 二次性 TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの自己免疫性疾患、造血幹細胞移植、臓器移植、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。補体介在性 TMA 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。

⑦ 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

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[45]、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。2022 年に日本でも VWF A1 ドメインに対するモノクローナル抗体：カプラシズマブが承認された[46]。これは血小板と VWF との結合を直接的に阻害する新たな作用機序の薬剤であり、血漿交換以外で初めて後天性 TTP の死亡率を減少させることが報告された[47]。

近年、宗教上の理由などにより血漿交換療法を実施できない症例を対象として、カプラシズマブと免疫抑制療法（コルチコステロイド、リツキシマブ）の併用療法の有用性が報告されている[48]。ドイツ・オーストリアの研究グループは、血漿交換療法を行わずに同治療を施行した 42 例を対象とする後方視的解析を報告した。血漿交換療法を実施した 59 例のコントロール群と比較した結果、血小板数回復までの期間、臨床的反応率、増悪率、ならびに TTP 関連死亡率のいずれの項目においても有意差は認められず、血漿交換療法をカプラシズマブで代替し得る可能性が示唆された[49]。さらに、18～80 歳の成人後天性 TTP 患者を対象として、初回治療として血漿交換療法を行わず、カプラシズマブと免疫抑制療法を併用する治療戦略を検証する第 III 相国際共同試験（MAYARI study, ClinicalTrials.gov ID: NCT05468320）が実施され、その結果が待たれている。なお、2025 年 12 月現在、カプラシズマブ投与は血漿交換併用が必須である点に留意すること。

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[32]。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、FFP を置換液として使用する。なお、FFP 輸注は FFP を置換液とした血漿交換と比べると有効性が劣ることが報告されている[26]。

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[38]と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

b) コルチコステロイド療法（推奨度 1 B）

コルチコステロイドパルス療法、コルチコ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[50]。コルチコ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。

コルチコ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、その後コルチコ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、コルチコ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、その後プレドニゾロン内服 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、プレドニゾロン 0.5–1 mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

コルチコステロイド大量内服（保険適用外）

プレドニゾロン 1 mg/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。それ以降は、血小板数、ADAMTS13 インヒビター力価を参考に減量する。

c) カプラシズマブ（推奨度 1A）

抗 VWF 抗体カプラシズマブは、血小板と VWF の相互作用による血栓形成を直接的に阻害するナノボディである[51, 52]。血漿交換とコルチコステロイド両方に併用し、海外の無作為二重盲検試験で血小板の正常化までの期間を有意に短縮することが報告されている[51, 52]。国内でも第 II/III 相試験が実施された[46]。

カプラシズマブ 10mg

投与初日は、血漿交換前に 10mg を静脈内投与し、血漿交換後 10mg を皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に 1 日 1 回 10mg を皮下投与する。血漿交換終了後も 1 日 1 回 10mg を 30 日間皮下投与する。大規模後ろ向きデータより、血漿交換開始から 3 日以内にカプラシズマブを開始することで Clinical response（臨床的反応）達成率が有意に上昇することが示されている [53]。カプラシズマブ投与を行うことで、ADAMTS13 活性が未回復の状態であっても、血小板数や溶血所見が改善する。そのため、後天性 TTP の治療効果判定に血小板数や LDH、ビリルビン値を利用することができず、ADAMTS13 活性およびインヒビター力価を病勢評価に利用する。ADAMTS13 活性が 10%以上に改善しなければ、カプラシズマブ中止後に臨床的増悪する可能性が高い。この点が考慮され、血漿交換終了から 30 日間投与しても ADAMTS13 活性が 10%を超えない場合は、カプラシズマブの継続は追加で 28 日間可能である。なお、ADAMTS13 活性著減を確認する前に臨床診断でカプラシズマブの投与を開始すべきであるが、活性が 10%以上であることが確認され TTP が否定された場合は速やかに中止すべきである。

d) リツキシマブ（推奨度 1B）（保険適用外）

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 [54-56]。日本国内ではバイオシミラー製剤を含めて、難治例、再発例のみに適用となっている。日本国内では急性期後天性 TTP での使用は保険適用外であるが、リツキシマブ 投与を考慮しても良い（後述 CQ 1）。

リツキシマブ療法

リツキシマブ 375 mg/m²

抗 CD20 モノクローナル抗体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

e) 抗血小板薬（推奨度 2 B）

血小板と VWF を中心とした血小板血栓によって TTP が発症することから、抗血小板薬は TTP 治療に有効である可能性がある。イタリアのグループの研究では、アスピリンとジピリダモールを急性期で使用した場合、治療反応性は変化がなかったが、死亡率の低下が報告されている [57]。ただし、急性期での使用により出血症状が認められたとの報告がある [58]。さらに、チクロピジンやクロピドグレルによって後天性 TTP が発症することが報告されていることより [59, 60] , これらの薬剤の使用は TTP 患者では避けられている。そのため、アスピリンの少量投与が血小板数 5 万/ μ L 以上に回復した以降に TTP の再発予防に経験的に用いられているが、効果は明らかではない [38]。また、アスピリンとカプラシズマブの併用は出血症状を助長する可能性があるため避けるべきである。

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

f) 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 7.0 g/dL 未満を目安に行うが [38, 61]、心疾患が存在すれば 8.0g/dL 未満を目安とする [62]（推奨度 1 A）。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 [38, 63, 64]（推奨度 1 B）。

また、二次性 TTP のうち薬剤性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ので、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） [56]。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 インヒビターブースティング）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 [65]。ADAMTS13 活性と同インヒビターは、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 回測定可能であるが、カプラシズマブ使用中は ADAMTS13 活性のみ週 1 回の測定が保険適応である。ADAMTS13 インヒビターブースティ

ングの場合は ADAMTS13 インヒビター消失に難渋することから、難治例として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 日間とされている。

a) リツキシマブ（推奨度 1 B）

再発・難治例に対する rituximab は無作為化比較試験がないが、複数の Phase 2 試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する（後述 CQ2）。

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） [66]

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） [67]

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） [68]

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 2 C） [69]、免疫グロブリン大量療法（推奨度 2 C） [70] 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、コルチコステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの経過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, 71]。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, 71]。そのため先制的にリツキシマブの投与が行われている。後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い（保険適用外，後述 CQ3）（推奨度 1B）

7) 治療効果判定

上述のようにカプラシズマブが標準治療となったことで、後天性 TTP の治療効果判定が複雑化した。表 4 にカプラシズマブ時代の治療効果判定を示す[72]。

8) 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。

9) 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[25]、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, 26, 31, 36]。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 2 BU/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[38]。上述の The Capla+1000 study において、カプラシズマブ併用群においては、トロポニン陽性の有無に関わらず 3 か月全生存率に有意差が見られなかった。カプラシズマブ併用により、TTP 発症時の心負荷に関わらずその後の TTP 死亡を抑制しうることが示唆された[53]。

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[73]。1960 年に Schulman ら[74]は、新生児期から出血症状や血

血小板減少を反復する 9 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 Upshaw[75]が同様に慢性血小板減少を示す 29 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[76]、フィブロンectin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)TTP[28]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ってしまった。

一方、1982 年に Moake ら[28]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[77]、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[78]、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]、多数の先天性 TTP 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潜性遺伝である。

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[79]、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[80]。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり[81]、2025 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 77 例である。常染色体潜性遺伝形式であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 77 例では男性 32 例、女性 45 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[82]。

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[83]。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[83]。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[84]。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[85]。

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, 86]。

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介在性 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潜性遺伝であるが、*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, 87]。2025 年 12 月末時点で国内 TTP レジストリーにおいて先天性 TTP と *ADAMTS13* 遺伝子解析で確定診断された 70 例では、ホモ接合体異常 12 例と複合ヘテロ接合体異常 58 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。従来は先天性 TTP に対する ADAMTS13 の補充手段としては FFP 輸注以外の選択肢がなく、患者は頻回の通院に加え FFP 輸注による身体的拘束や FFP による重度のアレルギー症状による QOL 低下を訴えていた[88]。遺伝子組換え ADAMTS13 製剤（アパダムターゼアルファ / シナキサダムターゼアルファ）は 2017 年に第 I/II 相の臨床試験結果が報告され、先天性 TTP 患者における良好な PK/PD データに加え、アレルギー症状などが見られなかったことから開発が進められた[89]。2024 年には第 III 相試験の中間解析の結果が報告され、TTP 発作の予防効果、従来治療と比して良好な PK/PD データ、忍容性のよい有害事象プロファイルなどが示された[90]。本邦では 2025 年 3 月に医薬品医療機器総合機構に承認された。本邦におけるリアルワールドデータ報告では、FFP 治療から遺伝子組換え ADAMTS13 製剤への切り替えによって、患者 QOL の改善が得られた[91]。以上を受け、国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2025 年改訂版では遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が使用可能であれば、FFP よりも優先して定期投与を行うことが推奨されている[92]。2025 年 12 月、12 歳未満の小児患者にも適応拡大された。

- a) 遺伝子組換え ADAMTS13[アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）
およびシナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）]（推奨度 1B）

急性増悪時への投与

1 日目に 1 回 40 国際単位/kg、2 日目に 1 回 20 国際単位/kg、3 日目以降は 1 日 1 回 15 国際単位/kg を静脈内投与する

定期補充としての投与

1 回 40 国際単位/kg を隔週静脈内投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 国際単位/kg を週 1 回静脈内投与することができる。

- b) FFP 輸注（推奨度 1B）

急性増悪時への投与

血小板数や溶血所見、TTP 症状の改善などを指標に、FFP 5～10 mL/kg を

連日経静脈的に投与する

定期補充としての投与

FFP 5~10 mL/kg を2週ごとの経静脈投与が経験的に行われている[87]。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。国際血栓止血学会のTTP ガイドラインでは10-15mL/kg のFFP を1-3週毎に行うことが推奨されているが[93]、実臨床で外来にて日本人に投与するには量が多く、困難な場合がある。ただし、長期的な臓器障害を予防するのに必要なFFP の量は現状では明らかではない[94]。

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) 増悪因子

TTP発作を誘発する因子として、出生直後の動脈管の閉塞[83]、ウイルス/最近感染症、妊娠およびアルコール多飲などが知られている[95]。特に妊娠に関連したTTP発作は、母体のみでなく胎児にも多大な影響を与えることが判明している。妊娠中に積極的なFFP定期投与を行わなかった場合には、胎児死亡率は50%にも及ぶ。その原因として胎盤形成不全や胎児循環障害などが示されている[96]。妊娠期には非妊娠期にADAMTS13補充を必要としない症例であっても、積極的なADAMTS13補充が不可欠であり母体の血小板数やLDHとともに胎児サイズなどを慎重にフォローする必要がある。これまでは5ml/kg以上のFFP定期輸注を毎週行うことが、妊娠管理に不可欠と考えられていた[97]。遺伝子組換えADAMTS13製剤が使用可能となったことにより、より患者負担なく効率のよいADAMTS13補充が可能となり、妊娠管理が容易となった。

9) 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77例中に死亡例が10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、FFP投与中に臨床的に意義のある同種抗体産生例はほとんど報告されていなかったが、遺伝子組換え

ADAMTS13 製剤の国際共同臨床試験においてインヒビターの産生例は報告されていないものの、76 名中 17 名に低力価の結合抗体が検出された。2025 年 11 月には米国食品医薬品局より遺伝子組換え ADAMTS13 製剤投与中の先天性 TTP の死亡例が 1 名報告された。詳細な患者背景は公開されていないものの、同患者においてインヒビターが産生されていたとされる。また、本邦においても FFP から遺伝子組換え ADAMTS13 製剤への切り替えを行った患者において、臨床的に意義のある結合抗体を産生し ADAMTS13 補充効率の低下、頻回の ADAMTS13 補充を必要とした 1 例を経験している [98]。

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。

参考資料1 リツキシマブに関連した Clinical Question のエビデンス収集方法 (CQ1-3)

以下の検索式を用いて、2025年12月31日時点でPubMedに登録されたTTPおよびリツキシマブに関連した文献を検索した(“thrombotic thrombocytopenic purpura”[MeSH Terms] OR “thrombotic thrombocytopenic purpura”[Title/Abstract] OR TTP[Title/Abstract]) AND (rituximab[MeSH Terms] OR rituximab[Title/Abstract])。TTPに関する文献数は13,606件、リツキシマブに関するものは36,225件あった。このうち過去10年間に発表されたTTPに関するリツキシマブの英語論文は415件あった。内訳はガイドライン4件、臨床試験11件、システマティックレビュー6件、症例報告184件であった。一次調査で得られたガイドライン、臨床試験、システマティックレビューの論文の内容を精査し、後天性TTPに対するリツキシマブに関する文献を選択した。なお、2016年以前の文献で臨床的に重要であり、ガイドラインで繰り返し引用されているものも加えた。

CQ1 後天性血栓性血小板減少性紫斑病(後天性TTP)の急性期にリツキシマブ投与を推奨するか

(回答) 後天性TTPの急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い(推奨度1B)(適応外)

(解説)

後天性TTPの初発または再発例の急性期の標準治療は、血漿交換とコルチコステロイドである。急性期に対するリツキシマブは、国際血栓止血学会TTPガイドライン2020において、症例毎に考慮することが推奨されている[92, 93]。複数のシングルアーム試験の結果から、急性期にリツキシマブを併用すると、再発を予防できるとされる[99, 100]。

2009年に急性期の症例に対する標準治療(血漿交換、コルチコステロイド)にリツキシマブ併用の有効性を評価する前向き、無作為化比較試験、STAR trialが計画された。米国の公的研究機関の治験審査委員会で承認を受けて医師主導治験が開始されたが、被験者が半年間で3名しか集まらず試験が中

止されている。その後、プロトコルを変更して後ろ向きの ReSTAR 研究（対象 113 名）が行われ、リツキシマブ投与群では再発が低いことが報告されている[101]。

2011 年、英国の Scully らは、急性期の後天性 TTP 患者 40 名に対して、リツキシマブの前向き Phase 2 試験を発表した[99]。入院 3 日以内にリツキシマブの投与を開始し、1 回 375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与した。なお、血漿交換とコルチコステロイドと併用した。再発率はヒストリカルコントロール群（40 名）57%に対し、リツキシマブ投与群は 10%（観察期間は 27 か月間（中央値））と低下した。なお、リツキシマブ投与により入院期間も短縮した。

2013 年の同グループからの後方視的検討ではリツキシマブを入院 3 日以内に投与された患者 54 名と入院後 4 日以降にリツキシマブ投与を受けた患者 32 名について比較がなされた。早期投与群（3 日以内）では、寛解到達までの期間の短縮（12 日 vs 20 日、 $P < 0.001$ ）、血漿交換回数の減少（16 回 vs 24 回、 $P = 0.03$ ）、および入院期間の短縮（16 日 vs 23 日、 $P = 0.01$ ）と関連していた。82 例（95%）の患者が 14 日以内（4~52 日）に完全寛解を達成した[102]。

2019 年、米国の Zwicker らは、急性期の後天性 TTP 患者 19 名に対して、低用量（1 回 100 mg）のリツキシマブの有効性を評価した[103]。研究の背景として、免疫性血小板減少症など良性疾患は、悪性リンパ腫と比べて少量のリツキシマブで治療効果を期待できるとしている。リツキシマブは 1 回 100 mg を週 1 回、4 週間投与した。血小板数の回復、B リンパ球数の減少、ADAMTS13 活性の回復などは、直接比較ではないが過去の標準投与量と比べて遜色なかった。

なお、後天性 TTP の急性期におけるリツキシマブ初回投与の有効性については、2021 年にフランスから報告された前向き臨床試験の結果が参照可能である。同研究では 90 名の後天性 TTP 患者が初期治療として血漿交換、コルチコステロイド、リツキシマブ、カブラシズマブの投与を受けた。初期治療として血漿交換とコルチコステロイド（救援療法としてリツキシマブ投与）を受けた 180 名のデータがヒストリカルデータとして使用された。ADAMTS13 活性が 20%以上に回復するのに要した期間は、リツキシマブ先行投与群中央値 28 日（14-42）に対して、リツキシマブ救援群中央値 48 日（24-83）と有意に

リツキシマブ先行群で ADAMTS13 活性回復の迅速化に貢献した。同研究はカプラシマブの有効性を検討したものであるが、カプラシマブ自体に ADAMTS13 活性を回復させる効果が乏しいため、リツキシマブの先行投与は救援療法としての投与よりも有用である点を強調している[104]。

なお、国内では初発インヒビター高値症例（インヒビターブースティングによる難治化のリスク）における早期でのリツキシマブ投与が普及しつつあり、上記海外の臨床試験とガイドラインを参考に、症例毎に投与を検討しても良いとした（推奨度 1B）。

CQ2 後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性 TTP）の再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨するか

（回答）後天性 TTP の再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨する（推奨度 1B）

（解説）

国際血栓止血学会による TTP ガイドライン(2020 年版, 2025 年版)[92, 93]、本邦の TTP 診療ガイド(2020 年版, 2023 年版)、オーストラリアとニュージーランドの TMA コンセンサス報告書 2018[105]において、再発・難治例に対してリツキシマブが推奨（一部条件付き推奨）されている。なお、後天性 TTP は希少疾病であるため、再発・難治例に対するリツキシマブの無作為化比較試験は発表されていない。よくデザインされた複数の Phase 2 試験が報告されており、ヒストリカルコントロールと比べて、再発率を抑えるのが特徴である。なお、試験間で差があるが、血小板数が正常化するまでの日数と入院日数を短縮する傾向もある。

2006 年に英国の Scully らが再発・難治性の 25 名の患者に対して、血漿交換とコルチコステロイドに加えて、リツキシマブ 1 回 375 mg/m²、週 1 回を 4 週間投与した[99]。25 名全員が完全寛解になり、検査値が正常化するまで 11 日（中央値）、23 名でインヒビターが消失した。

2012 年にフランス TMA センターの Froissart らは、再発・難治性の 22 名に対するリツキシマブの Phase 2 試験結果を発表した[55]。リツキシマブは

1回 375 mg/m² を2週間以内に4回投与した。ヒストリカルコントロール群と比べて、血小板数が正常化するまでの日数が短縮し、1年以内の再発がなかった。

2015年にカナダのClarkらが、再発・難治性の40名に対するリツキシマブのPhase 2試験を行った[106]。リツキシマブは1回 375 mg/m² を週1回、4週間投与した。治療開始から8週間後の完全奏効率は、難治例74% (14/19名)、再発例89% (16/18名)であった。また、1年後の生存率は再発例100%、難治例85%であった。

2016年に本邦の宮川らは、厚生労働科学研究費によるPhase 2医師主導試験を行い、論文発表をしている[56]。血漿交換5回後の血小板数が50,000/ μ Lを超えない、又はADAMTS13インヒビター ≥ 2 BU/mLを難治例と定義した。難治例7名を対象に、血漿交換とコルチコステロイドに、リツキシマブを1回 375 mg/m²、週1回、4週間投与した。試験薬の投与開始から4週間後に、血小板数が150,000/ μ Lを超えたのは33% (2/6名)、100,000/ μ Lを超えたのは、83% (5/6名)であった。

2016年にフランスTMAセンターのBenhamouらは、難治性の患者24名に対するPhase 2試験成績を公表した[107]。入院14日以内にリツキシマブを1回 375mg/m² を2回投与し、15日目のBリンパ球数が残存している場合、リツキシマブを追加投与した。リツキシマブの投与回数を上記のように2~4回に減らしても、4回投与したヒストリカルコントロール群と比べて、ADAMTS13活性の回復、ADAMTS13インヒビターの低下、1年後の再発率に遜色がなかった。

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数のPhase 2試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内の適応症もあることから推奨する（推奨度1B）。

CQ3 後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）の寛解期にADAMTS13活性が著減した場合、リツキシマブ投与を推奨するか

（回答）後天性TTPの寛解期にADAMTS13活性が10%以下に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い（推奨度1B）（適応外）

(解説) 血漿交換により血小板数が正常化しても、約 3 割が再発する。寛解期の血小板数が正常で、後天性 TTP の再発を疑う徴候がない患者でも、ADAMTS13 活性が 10%以下になると再発リスクが高いことが知られている。

国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 において、ADAMTS13 活性が著減した寛解例に対して、リツキシマブの投与が条件付き推奨となっている[92, 93]。その理由として、リツキシマブの投与による再発予防と、無再発生存期間の延長が挙げられている。なお、国際血栓止血学会の TTP 診療ガイド (Good practice statement) は、寛解期の ADAMTS13 活性の測定頻度として、最初の 3 ヶ月は毎月、3~12 ヶ月は 3 ヶ月毎、12 ヶ月以降は年 1~2 回を推奨している[108]。

2012 年、英国の Westwood らは、寛解期 15 名の後天性 TTP 患者に関する後ろ向き研究を報告した[102]。ADAMTS13 活性が著減した寛解例にリツキシマブの予防投与を行った。全例が 3 ヶ月以内に ADAMTS13 活性が正常化し、観察期間中 (中央値 23 ヶ月) に 1 名 (6.7%) が 70 か月後に後天性 TTP を再発した。なお、4 名の患者において、ADAMTS13 活性が低下し、リツキシマブの再投与を行った。

2014 年、フランス TMA センターの Hie らは 385 名の後天性 TTP 患者のうち、寛解期に ADAMTS13 活性<10%に低下した患者 48 名の後ろ向き研究成果を発表した[109]。このうち 30 名がリツキシマブの投与を受け、18 名が受けなかった。その結果、17 カ月後 (中央値) の再発は、リツキシマブ投与により 0.57 回/年から 0 回/年に減少した。また、無再発生存期間がリツキシマブ投与群で延長することが確認された。リツキシマブの初回投与から 3 ヶ月後に、ADAMTS13 活性は 46% (IQR, 30%-68%) に回復したが、9 名 (30%) がリツキシマブの再投与を必要とした。

2018 年、フランス TMA センターの Jestin らは、寛解期に ADAMTS13 活性が著減した症例 92 名に対するリツキシマブの初めての前向き Phase 2 試験成績を発表した[110]。寛解期に ADAMTS13 活性<10%に低下した患者 92 名に、リツキシマブを 1 回 375 mg/m² を主治医判断で 1~4 回投与した。その結果、再発率は 0.33 回/年から 0 回/年に低下した。なお、31.5 か月間の観察期間中に、患者の 37%において ADAMTS13 活性が基準値内に収まった。ADAMTS13 活性

が正常化した患者の 49%において ADAMTS13 活性が低下したが、リツキシマブの再投与によりほとんどの症例で同活性が回復した。なお、リツキシマブの投与により、85%が再発を回避できた。

2017 年、英国の Westwood らは ADAMTS13 活性が 15%以下に低下した寛解例 45 名、76 件の症例について、リツキシマブの再発予防効果を後ろ向きに研究した[111]。リツキシマブの用法・用量を、標準 (375 mg/m², 4 回)、低用量 (200 mg, 4 回)、中間 (500 mg, 4 回) の 3 群を比較した。リツキシマブの投与により、78.9%の患者で ADAMTS13 活性は正常化した。観察期間 15 ヶ月 (中央値) において、低用量群の 3 名 (3/19 名、15.8%) のみ再発した。なお、初回治療から 17.5 ヶ月間 (中央値) で、半数がリツキシマブの再投与を受けた。なお、再投与を必要としたのは、低用量群 0.38 回/年に対し標準群 0.17 回/年であり、リツキシマブは標準量 (1 回 375 mg/m², 4 回) の投与が望ましいと結んでいる。

寛解期に ADAMTS13 活性が 10%以下に著減すると数か月以内に、後天性 TTP が再発するリスクが高い[71]。再発例も標準治療で救命することができるが、リツキシマブ先制投与によって入院加療を回避できる可能性が高く、積極的にリツキシマブによる再発予防を検討しても良い (推奨度 1B)。

参考資料 2 カプラシズマブに関連した Clinical Question のエビデンス収集方法 (CQ4)

以下の検索式を用いて、2025 年 12 月 31 日時点で PubMed に登録された TTP およびカプラシズマブに関連した文献を検索した (“thrombotic thrombocytopenic purpura” [MeSH Terms] OR “thrombotic thrombocytopenic purpura” [Title/Abstract] OR TTP [Title/Abstract]) AND (caplacizumab [MeSH Terms] OR caplacizumab [Title/Abstract])。2025 年 12 月 31 日時点で PubMed に登録された TTP に関する文献数(検索式: “thrombotic thrombocytopenic purpura” OR ” TTP”)は 13,606 件、カプラシズマブに関するもの(検索式: “caplacizumab”)は 362 件あった。このうち過去 10 年間に発表された TTP に関するカプラシズマブの英語論文は 323 件あった。内訳はガイドライン 4 件、臨床試験 8 件、システマティックレビュー 12 件、症例報告 84 件であった。一次調査で得られたガイドライン、臨床試験、システマティックレビューの論文の内容を精査し、後天性 TTP に対するカプラシズマブに関する文献を選択した。

CQ4 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性 TTP) の急性期にカプラシズマブ投与を推奨するか

(回答) 後天性 TTP 急性期のカプラシズマブ投与を推奨する (推奨度 1A)

(解説)

国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 や各国のガイドラインにおいて、標準治療である血漿交換療法および免疫抑制療法 (コルチコステロイド、リツキシマブ) とカプラシズマブの併用療法の投与が推奨 (一部条件付き) となっている [93, 112, 113]。

標準治療へのカプラシズマブの上乗せ効果は 2016 年の Phase 2 試験 (TITAN 試験) において初めて検証された [51]。研究デザインはプラセボ対

照、無作為化比較試験である。カプラシズマブ群 36 例およびプラセボ群 39 例が対象となり、カプラシズマブ群ではプラセボ群と比して、血小板数の正常化までの期間が 39%短縮された (2.4 日 vs. 4.3 日)。そして、血漿交換施行回数、使用血漿量、入院期間などの短縮にも寄与した。懸念されていた、出血性有害事象も多くが軽度～中等度のものであった。

2019 年に公開されたカプラシズマブの Phase 3 試験 (HERCULES 試験) は、145 名の後天性 TTP 患者に対するカプラシズマブのプラセボ対照、無作為化比較試験である [52]。カプラシズマブ投与により、血小板数の正常化までの日数が短縮した。また、TTP 関連の死亡、再発、血栓症の複合エンドポイントも改善した。

Phase 2 および Phase 3 の統合解析の結果 [47]からは、合計 220 名の患者データに基づいて、カプラシズマブがプラセボと比較して、治療期間中の死亡率 (0 名 vs. 4 名) および難治性疾患の発現率 (0 名 vs. 8 名) を有意に低下させることを初めて示した。さらに、カプラシズマブは血小板数の正常化を速め (ハザード比 1.65)、血漿交換療法の必要日数を 33.3%削減した。TTP 関連死、増悪、または主要な血栓塞栓イベントから成る複合評価項目の発生率は 72.6%減少した。一方で、最も頻繁に報告された有害事象は、鼻出血や歯肉出血といった軽度から中等度の粘膜皮膚出血であり、全体として忍容性は良好であった。本解析は、カプラシズマブが急性期後天性 TTP における死亡や難治化を防ぐという新たなエビデンスを提供した。

臨床試験後には、各国におけるカプラシズマブ療法の有用性が相次いで報告されるようになった [104, 114-117]。2024 年には the Capla +1000 project として、国際多施設共同後向き観察研究が実施された [53]。1015 人のカプラシズマブ投与患者と 510 人の歴史的対照患者を比較したこの研究では、3 ヶ月生存率がカプラシズマブ群で 98.5%、対照群で 94.0%であった。特筆すべき点として、対照群では、死亡は主に制御不能な TTP による多臓器不全が原因で、診断から中央値 7 日という早期に発生していた。一方、カプラシズマブ群での死亡は、TTP が臨床的寛解にある状態で、高齢患者が基礎疾患や入院関連の合併症により後期 (中央値 11 日以降) に死亡するケースが多くみられた。さらに、カプラシズマブ群の難治性 TTP の発生率は 1%であったのに対し、対照群では 10.1%であった。重大な出血の発生率は 2.4%であった。これには消化管出血、カテーテル挿入部の大量出血、頭蓋内出血 (3 例) などが含まれた。

重大な出血は高齢患者でより頻繁に観察された。

以上より標準治療である血漿交換療法と免疫抑制療法に加えてカプラシズマブを併用するトリプレット療法の有用性および安全性は、臨床試験および多施設共同後向き研究の結果から示されている。(推奨度 1A)

引用文献

1. Moake, J.L., *Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague"*. Annu Rev Med, 2002. **53**: p. 75-88.
2. Furlan, M., et al., *von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1578-84.
3. Tsai, H.M. and E.C. Lian, *Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1998. **339**(22): p. 1585-94.
4. George, J.N. and C.M. Nester, *Syndromes of thrombotic microangiopathy*. N Engl J Med, 2014. **371**(19): p. 1847-8.
5. Levy, G.G., et al., *Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura*. Nature, 2001. **413**(6855): p. 488-94.
6. Kokame, 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**(18): p. 11902-7.
7. 松本雅則, 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**(4): p. 271-281.
8. Zheng, X., et al., *Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Biol Chem, 2001. **276**(44): p. 41059-63.
9. Furlan, M., *Von Willebrand factor: molecular size and functional activity*. Ann Hematol, 1996. **72**(6): p. 341-8.
10. Savage, B., E. Saldivar, and Z.M. Ruggeri, *Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor*. Cell, 1996. **84**(2): p. 289-97.
11. Furlan, M., R. Robles, and B. Lammle, *Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis*. Blood, 1996. **87**(10): p. 4223-34.
12. Tsai, H.M., *Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion*. Blood, 1996. **87**(10): p. 4235-44.
13. Kokame, K., et al., *VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13*. Blood, 2004. **103**(2): p. 607-12.
14. Kokame, K., et al., *FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay*. Br J Haematol, 2005. **129**(1): p. 93-100.

15. Kato, S., et al., *Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity*. *Transfusion*, 2006. **46**(8): p. 1444-52.
16. Scheiflinger, F., 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**(9): p. 3241-3.
17. Ferrari, S., 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**(7): p. 2815-22.
18. Kasper, C.K. and J.G. Pool, *Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units*. *Thromb Diath Haemorrh*, 1975. **34**(3): p. 875-6.
19. Kremer Hovinga, J.A., et al., *Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Blood*, 2010. **115**(8): p. 1500-11; quiz 1662.
20. Matsumoto, M., et al., *Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e33029.
21. Coppo, P., et al., *Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience*. *PLoS One*, 2010. **5**(4): p. e10208.
22. Bendapudi, P.K., et al., *Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study*. *Lancet Haematol*, 2017. **4**(4): p. e157-e164.
23. Zheng, X.L., et al., *ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura*. *J Thromb Haemost*, 2020. **18**(10): p. 2486-2495.
24. Moschowitz, E., *Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease*. *Proceeding New York Pathological Society*, 1924. **24**: p. 21-24.
25. Amorosi, E.L. and J.E. Ultmann, *Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature*. *Medicine*, 1966. **45**(2): p. 139-159.
26. Rock, G.A., 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**(6): p. 393-7.
27. Singer, K., F.P. Bornstein, and S.A. Wile, *Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses*. *Blood*, 1947. **2**(6): p. 542-54.

28. Moake, J.L., et al., *Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1982. **307**(23): p. 1432-5.
29. Asada, Y., et al., *Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen*. Thromb Res, 1985. **38**(5): p. 469-79.
30. Veyradier, A., et al., *Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases*. Blood, 2001. **98**(6): p. 1765-72.
31. Vesely, S.K., 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**(1): p. 60-8.
32. Matsumoto, M., et al., *The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*. Semin Hematol, 2004. **41**(1): p. 68-74.
33. Scully, M., et al., *Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies*. J Thromb Haemost, 2016.
34. Terrell, D.R., 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**(7): p. 1432-6.
35. Scully, M., et al., *Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features*. Br J Haematol, 2008. **142**(5): p. 819-26.
36. Zheng, X.L., et al., *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**(11): p. 4043-9.
37. Coppo, P., 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**(4): p. 233-44.
38. Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 323-35.
39. Zini, G., et al., *ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes*. Int J Lab Hematol, 2012. **34**(2): p. 107-16.
40. Sakai, K., et al., *Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis*

- Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* J Intensive Care Med, 2021. **36**(4): p. 436-442.
41. Kato, H., et al., *Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.* Clin Exp Nephrol, 2016. **20**(4): p. 536-43.
 42. Sibai, B.M., 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**(4): p. 1000-6.
 43. Noël, N., et al., *Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency.* Qjm, 2013. **106**(11): p. 1017-22.
 44. Dwyre, D.M., et al., *Microangiopathic thrombocytopenia caused by vitamin B12 deficiency responding to plasma exchange.* Br J Haematol, 2024. **205**(4): p. 1546-1550.
 45. Pereira, A., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange.* Ann Hematol, 1995. **70**(6): p. 319-23.
 46. Miyakawa, Y., et al., *The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study.* Int J Hematol, 2022.
 47. Peyvandi, F., et al., *Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis.* Blood Adv, 2021. **5**(8): p. 2137-2141.
 48. Chander, D.P., et al., *Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med, 2019. **381**(1): p. 92-94.
 49. Kühne, L., et al., *Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange.* Blood, 2024. **144**(14): p. 1486-1495.
 50. Balduini, C.L., et al., *High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study.* Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 591-6.
 51. Peyvandi, F., et al., *Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med, 2016. **374**(6): p. 511-22.
 52. Scully, M., et al., *Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 335-346.
 53. Coppo, P., et al., *Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort*

- study (The Capla 1000+ project)*. *EClinicalMedicine*, 2025. **82**: p. 103168.
54. Scully, M., 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**(7): p. 1746-53.
 55. Froissart, 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**(1): p. 104-11.
 56. Miyakawa, Y., et al., *Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy*. *Int J Hematol*, 2016. **104**(2): p. 228-35.
 57. Bobbio-Pallavicini, E., et al., *Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP*. *Haematologica*, 1997. **82**(4): p. 429-35.
 58. Rosove, M.H., W.G. Ho, and D. Goldfinger, *Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Ann Intern Med*, 1982. **96**(1): p. 27-33.
 59. Bennett, C.L., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases*. *Ann Intern Med*, 1998. **128**(7): p. 541-4.
 60. Bennett, C.L., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(24): p. 1773-7.
 61. Holst, L.B., et al., *Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(15): p. 1381-91.
 62. Hebert, P.C., 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**(6): p. 409-17.
 63. Benhamou, Y., 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**(6): p. E127-9.
 64. Kumar, A., et al., *Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence*. *Transfusion*, 2015. **55**(5): p. 1116-27; quiz 1115.
 65. Isonishi, A., 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**(10): p. 2321-30.
66. Beloncle, F., et al., *Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience*. Transfusion, 2012. **52**(11): p. 2436-44.
 67. Ziman, A., et al., *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**(1): p. 41-9.
 68. Nosari, A., et al., *Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. Am J Hematol, 2009. **84**(5): p. 313-4.
 69. Kappers-Klunne, M.C., et al., *Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2005. **130**(5): p. 768-76.
 70. Kawano, N., et al., *Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011*. Intern Med, 2013. **52**(17): p. 1883-91.
 71. Peyvandi, F., et al., *ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission*. Haematologica, 2008. **93**(2): p. 232-9.
 72. Cuker, A., et al., *Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report*. Blood, 2021. **137**(14): p. 1855-1861.
 73. Dacie, J.V., et al., *Atypical congenital haemolytic anaemia*. Q J Med, 1953. **22**(85): p. 79-98.
 74. Schulman, I., et al., *Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency*. Blood, 1960. **16**: p. 943-57.
 75. Upshaw, J.D., Jr., *Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia*. N Engl J Med, 1978. **298**(24): p. 1350-2.
 76. Rennard, S. and S. Abe, *Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome)*. N Engl J Med, 1979. **300**(7): p. 368.
 77. Furlan, M., et al., *Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1997. **89**(9): p. 3097-103.
 78. Kinoshita, S., et al., *Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*. Int J Hematol, 2001. **74**(1): p. 101-8.
 79. Sadler, J.E., *What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic*

- thrombocytopenic purpura*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 631-6.
80. Mansouri Taleghani, M., et al., *Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry*. Hamostaseologie, 2013. **33**(2): p. 138-43.
 81. Kokame, K., Y. Kokubo, and T. Miyata, *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**(8): p. 1654-6.
 82. Fujimura, Y., et al., *Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome*. ADAMTS13, 2015: p. 73-90.
 83. Fujimura, Y., et al., *Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome*. Blood Adv, 2019. **3**(21): p. 3191-3195.
 84. Fujimura, Y., 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**(5): p. 742-54.
 85. Taguchi, F., 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**(5): p. 1003-5.
 86. Matsumoto, M., et al., *Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome*. Blood, 2004. **103**(4): p. 1305-10.
 87. Fujimura, Y., et al., *Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan*. J Thromb Haemost, 2011. **9 Suppl 1**: p. 283-301.
 88. Sakai, K. and M. Matsumoto, *Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. J Clin Med, 2023. **12**(10).
 89. Scully, M., et al., *Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2017. **130**(19): p. 2055-2063.
 90. Scully, M., et al., *Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. N Engl J Med, 2024. **390**(17): p. 1584-1596.
 91. Sakai, K., et al., *Therapeutic switch from plasma to recombinant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data*. Blood, 2025. **145**(20): p. 2390-2395.
 92. Zheng, X.L., et al., *2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for*

- management of thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2025.
93. Zheng, X.L., et al., *ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(10): p. 2496-2502.
94. Sakai, K., et al., *Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort.* Br J Haematol, 2021. **194**(2): p. 444-452.
95. Kremer Hovinga, J.A. and J.N. George, *Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med, 2019. **381**(17): p. 1653-1662.
96. Sakai, K., et al., *Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2020. **18**(11): p. 2929-2941.
97. Scully, M., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes.* Blood, 2014. **124**(2): p. 211-9.
98. Sakai, K., et al., *Alloantibody to Recombinant ADAMTS13 Reduces Clinical Efficacy in Congenital TTP: An Emerging Therapeutic Concern.* Am J Hematol, 2026.
99. Scully, M., et al., *Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13.* Br J Haematol, 2007. **136**(3): p. 451-61.
100. Chen, H., et al., *Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Int Med Res, 2017. **45**(3): p. 1253-1260.
101. Uhl, L., et al., *Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial.* Transfusion, 2017. **57**(10): p. 2532-2538.
102. Westwood, J.P., et al., *Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse.* J Thromb Haemost, 2013. **11**(3): p. 481-90.
103. Zwicker, J.I., et al., *Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP.* Blood, 2019. **134**(13): p. 1106-1109.
104. Coppo, P., et al., *A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP.* Blood, 2021. **137**(6): p. 733-742.
105. Fox, L.C., et al., *Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand.* Nephrology (Carlton), 2018. **23**(6): p. 507-517.

106. Clark, W.F., et al., *A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab*. Br J Haematol, 2015. **170**(2): p. 208-17.
107. Benhamou, Y., et al., *Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study*. Am J Hematol, 2016. **91**(12): p. 1246-1251.
108. Zheng, X.L., et al., *Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(10): p. 2503-2512.
109. Hie, M., et al., *Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2014. **124**(2): p. 204-10.
110. Jestin, M., et al., *Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2018. **132**(20): p. 2143-2153.
111. Westwood, J.P., et al., *Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens*. Blood Adv, 2017. **1**(15): p. 1159-1166.
112. Scully, M., et al., *A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies*. Br J Haematol, 2023.
113. Matsumoto, M., et al., *Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023*. Int J Hematol, 2023. **118**(5): p. 529-546.
114. Dutt, T., et al., *Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP*. Blood, 2021. **137**(13): p. 1731-1740.
115. Völker, L.A., et al., *Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood Adv, 2020. **4**(13): p. 3085-3092.
116. Saito, K., et al., *Persistent ADAMTS13 inhibitor delays recovery of ADAMTS13 activity in caplacizumab-treated Japanese patients with iTTP*. Blood Adv, 2024. **8**(9): p. 2151-2159.
117. Izquierdo, C.P., et al., *Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood Adv, 2022. **6**(24): p.

6219-6227.

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 . FrenchスコアとPLASMIC スコア

指標	French スコア	PLASMIC スコア
血小板数	<3万/ μ L (+1)	<3万/ μ L (+1)
血清クレアチニン	<2.26mg/dL (+1)	<2.0mg/dL (+1)
溶血		+1
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検出限界未満		
1年以内の活動性の悪性腫瘍なし		+1
臓器移植または造血幹細胞移植の既往なし		+1
PT-INR <1.5		+1
MCV <90fL		+1
ADAMTS13 著減の可能性	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0-4% 5: 5-24% 6-7: 66-82%

Frenchスコアは2点満点、PLASMICスコアは7点満点

2つのスコアとも、TMAが疑われる症例において使用する

PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio;

MCV, mean corpuscular volume;

ADAMTS13, a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13

表3 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欠乏性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
感染症合併TMA	感染症	ADAMTS13に対する自己抗体 志賀毒素産生大腸菌(STEC) (O157大腸菌など) 肺炎球菌感染 (ノイラミニダーゼ分泌) 肺炎球菌関連HUS	後天性TTP STEC-HUS	ADAMTS13活性著減、 ADAMTS13自己抗体あり 血液や便検査でSTEC感染を証明 肺炎球菌感染の証明
補体介在性TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H因子、I因子、MC P、C3、B因子) 抗H因子抗体	補体介在性TMA 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因子抗体の証明
凝固関連TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ε (DGKE)、THBD遺伝子異常 自己免疫疾患	凝固関連TMA (Atypical HUS) 膠原病関連TMAなど	遺伝子異常の証明 SLE、強皮症などの膠原病が多い
二次性TMA	病因不明	造血幹細胞移植 臓器移植 (腎臓移植、肝臓移植など) 悪性腫瘍 妊娠 薬剤 (マイトマイシンなど)	造血幹細胞移植後TMA 臓器移植後TMA 悪性腫瘍関連TMA 妊娠関連TMA、HELLP症候群 薬剤性TMA	血小板輸血不応、 溶血の存在 (ハプトグロビン低値など) 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) 悪性リンパ腫、胃がん、膵がんなどに多い 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。 薬剤使用歴
その他のTMA	病因不明	その他	TTP関連疾患、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 4 後天性TTPにおける改訂治療効果判定基準 (IWG 2021)

区分	転帰 (Outcome)	定義 (原文準拠)
反応 (Response)	臨床的反応 (Clinical response)	血小板数 15万/ μ L以上が持続し、LDH が正常上限の1.5倍未満、かつ新規または進行性の虚血性臓器障害の臨床的証拠を認めない
増悪 (Exacerbation)	臨床的増悪 (Clinical exacerbation)	臨床的反応達成後かつ臨床的寛解に至る前に、他の血小板減少原因を除外したうえで、血小板数が15万/ μ L未満に低下し、TPEまたは抗VWF療法中止後30日以内に発生（新規または進行性虚血性臓器障害の有無は問わない）
寛解 (Remission)	臨床的寛解 (Clinical remission)	臨床的反応が持続し、①過去30日間にTPEおよび抗VWF療法を実施していない、または②ADAMTS13寛解（部分的または完全）を達成した場合のいずれか早い時点
	部分的ADAMTS13寛解 (Partial ADAMTS13 remission)	ADAMTS13活性 $\geq 20\%$ かつ 正常下限値 (LLN) 未満
再発 (Relapse)	臨床的再発 (Clinical relapse)	臨床的寛解後に、他の血小板減少原因を除外したうえで血小板数が 15万/ μ L未満に低下（新規虚血性臓器障害の有無は問わない） 重度ADAMTS13欠乏の確認が必須
	ADAMTS13再発 (ADAMTS13 relapse)	ADAMTS13寛解（部分的または完全）達成後にADAMTS13活性が $< 20\%$ に低下

表5 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6 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

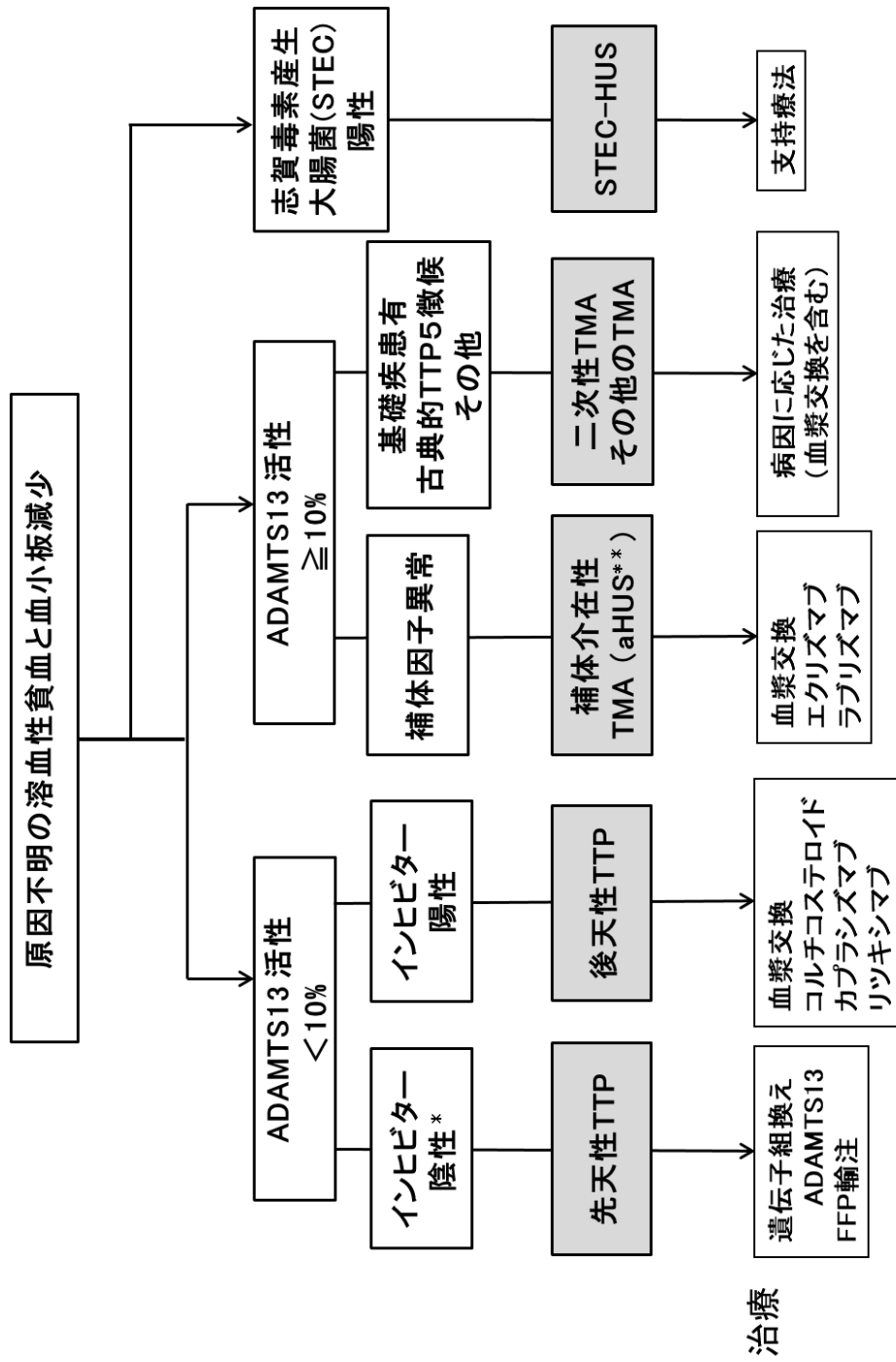


図1 TMAの診断と治療

* 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。

**非典型型HUS: 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。