

References

- [1] Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924;24:21–4.
- [2] Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of the 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45:139–59.
- [3] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578–84.
- [4] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.
- [5] Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem* 2001;130:475–80.
- [6] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488–94.
- [7] Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;276:41059–63.
- [8] Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662–6.
- [9] Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001;98:1654–61.
- [10] Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw–Schulman syndrome. *Int J Hematol* 2002;75:25–34.
- [11] Upshaw Jr JD, Reidy TJ, Groshart K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: response to plasma manipulations. *South Med J* 1985;78:677–80.
- [12] 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;16:943–57.
- [13] Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, Ishizashi H, Konno M, Funato M, et al. Upshaw–Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2001;74:101–8.
- [14] Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw–Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemostasis: JTH* 2011;9(Suppl. 1):283–301.
- [15] Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:2839–46.
- [16] Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, et al. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS One* 2012;7:e33029.
- [17] Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120:556–73.
- [18] 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;103:607–12.
- [19] Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 2006;46:1444–52.
- [20] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, 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;325:393–7.
- [21] Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic–uremic syndrome. *Transfusion* 2000;40:896–901.
- [22] McMinn Jr JR, Thomas IA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: a study of 78 additional patients. *Transfusion* 2003;43:415–6.
- [23] Isonishi A, Plaimauer B, Scheifflinger F, Nishio K, Uchiba M, Yonemura Y, et al. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: characterization of inhibitors and efficient treatment with rituximab. In: XXIII congress of ISTH 2011 (Kyoto) Abstract P-WE-475; 2011. <<http://www.isth2011.com/prgrm-common/abstracts/html/00742.html>>.
- [24] Yang S, Jin M, Lin S, Cataland S, Wu H. ADAMTS13 activity and antigen during therapy and follow-up of patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: correlation with clinical outcome. *Haematologica* 2011;96:1521–7.

実地医家が身につけるべき止血異常の基本的治療法とその活用

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の最新の实地治療のすすめかた

上田恭典

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・血液治療センター外来化学療法センター／うえだ・やすのり

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) は、血小板減少症、微小血管性溶血性貧血、変動する精神神経症状、腎機能障害、発熱を五徴候とする急激な経過をたどることも多い致死的な疾患として知られ、血小板血栓生成に起因する血栓性微小血管障害 thrombotic microangiopathy (TMA) が病態と考えられている¹⁾。一方溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS) は、顕著な腎機能障害と微小血管性溶血性貧血、血小板減少症を三徴候とする血小板減少を伴う血栓性微小血管障害であり、三徴候は TTP の五徴候にすべて含まれるため、最近まで、TTP/HUS などの記載で、基本的に同一の病態として扱われてきた。TTP の治療として、新鮮凍結血漿 fresh frozen plasma (FFP) を用いた血漿交換療法 plasma exchange (PEx) の有効性が証明された²⁾のちは、HUS に対しても PEx が施行されることが多かった。

1998 年に、典型的な TTP がフォンウィルブランド因子 von Willebrand Factor (VWF) の切断酵素である a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の欠乏によることが判明、先天性 TTP (Upshaw-Schulmann 症候群) は ADAMTS13 の先天性欠乏、後天性特発性 TTP の多くは ADAMTS13 に対する中和抗体の産生によることが判明し、同時に HUS では ADAMTS13 の著明な低下は認められず、TTP

とは基本的に異なる病態であることが明らかとなった。TMA の病態生理については、本巻のセミナー「血栓性微小血管障害(TMA)」で詳述されるので、本稿では、ADAMTS13 の欠乏によって生じる、典型的な後天的、特発性 TTP の治療に焦点をあてて述べたい。

TTP の治療

TTP は永らく、総死亡率約 90%、死亡者の平均生存期間 14 日、約 80% が最初の 3 ヶ月で亡くなるとされてきた。1970 年代半ばになり、全血による交換輸血で 14 人中 8 人が救命できたという報告がされ、その後 PEx や血漿輸注 plasma infusion (PI) が行われるようになった。

1991 年には Gail Rock らにより、PEx と PI の無作為の前向き比較検討の結果が報告され、PEx の優位が示された²⁾。PEx によって約 80% の患者が救命されることが示され、TTP に対する治療の骨格が定まった。後天性特発性 TTP の約 2/3 の例では、ADAMTS13 が著減し、ADAMTS13 の中和抗体が認められる³⁾。したがって、典型的 TTP は、自己免疫疾患の範疇に入る病態である。

先天性の TTP に対する治療として、FFP の定期的輸注により ADAMTS13 の補充を行うことで、病勢がコントロールできることが示されている⁴⁾。先天性 TTP においても、妊娠などを契機に病態が顕在化することがしばしばある⁴⁾。単に ADAMTS13 の著減のみで TTP が発症しない場合もあることに留意が必要である。ADAMTS13 に対する中和抗体が生じるこ

- 先天性 TTP (Upshaw-Schulmann 症候群) は ADAMTS13 の先天的欠乏により生じる。
- 後天性特発性 TTP の多くは、ADAMTS13 に対する中和抗体の生成により生じる。
- HUS では ADAMTS13 の著明低下はなく、TTP とは別の病態である。
- 先天性 TTP の治療として、FFP の定期的輸注を行う。
- 後天性特発性 TTP では、FFP による血漿交換を行う。

とによって発症する後天性特発性 TTP は、治療戦略の基本に抗体産生の抑制があり、免疫抑制療法の実施は最も重要である。一方で、抗体産生に起因する ADAMTS13 の著減によって生じた血小板血栓生成とそれに伴う虚血性の臓器障害に対する緊急の治療として、ADAMTS13 の補充を主な目的とした FFP の輸注が必要となる。FFP を用いた PEx は、抗体の除去と、不足した物質の補充という TTP の治療に不可欠な要素を同時に施行できるきわめてすぐれた治療法である⁵⁾。TTP の機序が明らかになっていない時代に、この治療を行った先人たちの慧眼に改めて敬意を表したい。

後天性特発性 TTP の治療

免疫抑制療法

通常、診断がつき PEx が開始される時点で、免疫抑制療法が開始される。メチルプレドニゾン(mPSL)のパルス療法(1 g/body 3日間その後漸減を行うか)、プレドニゾン1 mg/kg/day を継続し血小板数回復後漸減する。副腎皮質ステロイドと FFP を用いた PEx の併用で効果不十分な場合には、筆者らは自己免疫疾患の治療にならって、シクロホスファミド(エンドキサン: CPM)のパルス療法(500 mg/m² もしくは 500 mg/body)を行い、経過を看つつ、必要なら骨髄抑制に留意しつつ繰り返す。このほか vincristine (オンコビン) や ciclosporin (ネオオーラル) が用いられることもあり、摘脾が行われることもある。近年、B 細胞性非ホジキンリンパ腫などに用いられる、抗 CD20 マウスヒ

トキメラ型モノクローナル抗体である rituximab (リツキサナ) が、TTP の難治例できわめて高い有効率を示すことが多数報告され、英国のガイドラインでも推奨されている⁶⁾。非ホジキンリンパ腫の使用量 375 mg/m² を1週間おき4回の使用が行われる。多くの例で、開始後2週間以内に効果が発揮されている。わが国でも医師主導治験が計画されている。ステロイド以外の薬剤は、すべて保険適応外であることに留意が必要である。

PEx の実際⁵⁾

1. 置換液量

通常1回に1~1.5循環血漿量(plasma volume-PV)の FFP による置換を行う。最初の数回は1.5PV程度、その後1PV程度の置換を行うことが多い。

2. 抗凝固剤

血小板数極低値で、血小板血栓が生じている状態では、血小板凝集作用も持つヘパリンは推奨されない。ACD-A液もしくは、ナファモスタットメシル酸塩が使用可能であるが、前者は FFP 中にも含まれるため、低Ca血症を合併することが多く、注意が必要である。

PEx の回数・間隔

欧米のガイドラインでは、血小板数が十分に回復するまでは、連日実施することになっている。そのような状態が2日間以上続いた後に終了する。間隔を次第に空けてゆくことの有効性についてのエビデンスはない。PEx 継続にて

- 血漿交換開始時より、副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法を行う。
- 血漿交換で輸注される ADAMTS13 は、除去すべき抗 ADAMTS13 抗体の対応抗原である。
- 血漿交換開始後 boosting が生じることがあり、さらに強力な免疫抑制が必要になる。

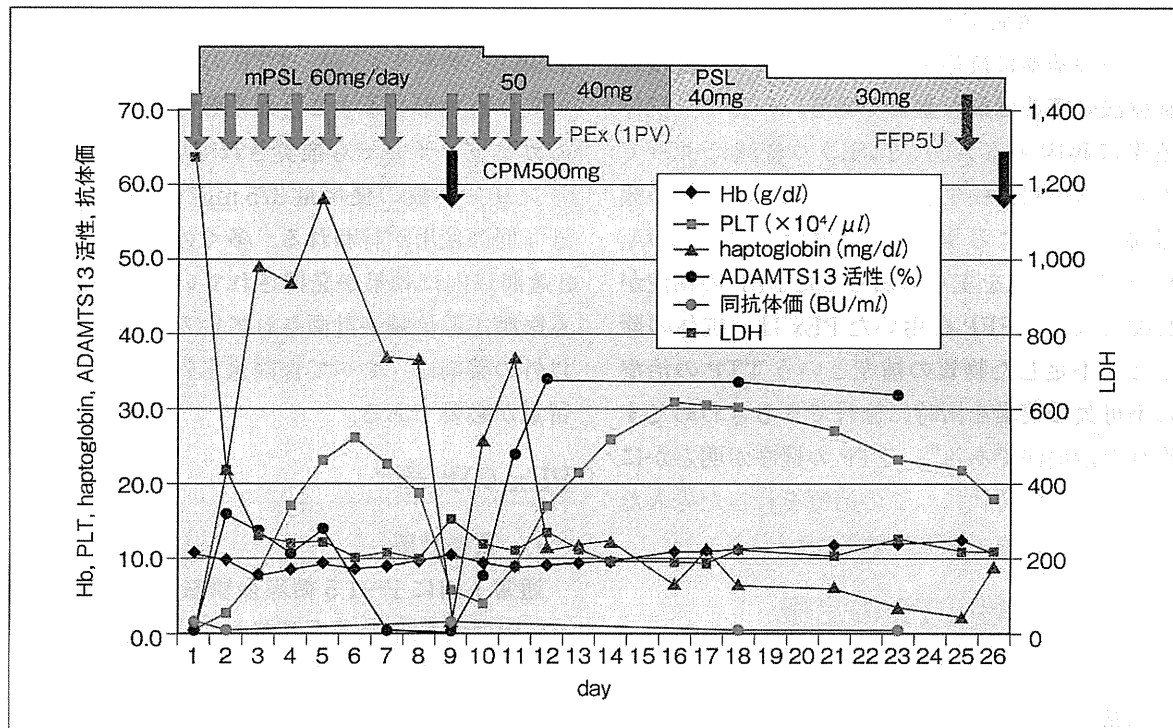


図1 80歳男性, TTP

血小板数が上昇に転じても、血小板数が十分上昇しない間は、ADAMTS13 活性はごく低値であることをしばしば経験する。早期に PEX の間隔を空けることで、症状が再燃する可能性がある。また、十分な血小板回復が得られた時点では、抗体産生も十分に抑制されていることが想定されるため、Taper してゆくことの必要性は薄いものと思われる。

TTP における治療の留意点

後天性特発性 TTP に対する治療では、抗 ADAMTS13 抗体の抑制が治療戦略の根幹にあ

ることを常に念頭におく必要がある。最も留意すべきは、FFP を用いた PEX が、実は抗 ADAMTS13 抗体に対する対応抗原を大量に投与する治療法であり、boosting と呼ばれる抗体産生細胞を強く刺激するリスクをはらんだ治療法である点である。幸い、先に述べた Gail Rock らによる前向き試験においては、免疫抑制薬としての副腎皮質ホルモンは併用されていないが、PEX 群で約 80% の生存を達成しており²⁾、問題になる程度の抗原刺激が全例で認められるわけではないと思われる。しかし一方で、初期に順調に経過しはじめたかに思われた

- 血漿交換は、血小板数が回復に転じても当面連日継続する。
- 血小板数が低値でも、顕性の出血がなければ、予防的血小板輸血は禁忌である。

表 1 初回入院時検査成績

WBC	8.6	X10 ³ /μl	PIC	6.3	μg/ml
Seg	68.0	%	TAT	13.7	μg/l
Band	0.0	%	VWF	40	%
Eos	1.0	%	TM	8.3	TU/ml
Baso	0.0	%	PAIgG	281	ng/10 ⁷ セル
Lymph	27.0	%	Direct antiglobulin Test	(-)	
Mono	4.0	%	Indirect antiglobulin Test	(-)	
RBC	3.55	X10 ⁶ /μl	CRP	1.78	mg/dl
Ht	31.7	%	TP	6.9	g/dl
Hb	10.7	g/dl	Alb	3.7	g/dl
Reticulocyte	68.0	%	T-Bil	4.9	mg/dl
PLT	0.7	X10 ⁴ /μl	D-Bil	0.7	mg/dl
Fragment	0.0	%	AST (GOT)	82	IU/l
APTT	41.4	sec	ALT (GPT)	26	IU/l
PT	14.5	sec	LDH	1,277	IU/l
PT activity%	80.0	%	Cr	0.99	mg/dl
PT-INR	1.16		BUN	20	mg/dl
Fibrinogen	398.0	mg/dl	haptoglobin	1.9	mg/dl
ATIII	96.0	%			
FDP	18.5	μg/ml	ADAMTS13 activity	< 0.5	%
DD	3.9	μg/ml	ADAMTS13 Inhibitor	1.5	BU/ml

例で、PE_x 継続中にもかかわらず、早期に再燃する例をしばしば経験する。後天性特発性 TTP の PE_x を開始する時点での強力な免疫抑制療法の併用は、必須と考えられる。

先にも述べたが、血小板数が回復に転じても、当面は ADAMTS13 活性は極低値で、抗体産生が続いているため、PE_x の継続が必要である。血小板血栓の生成が、主病因である TTP においては、血小板数が極低値であっても、予防的血小板輸血は禁忌である。出血を生じた場合には、PE_x 併用しつつ血小板輸血を

行うが、そのような機会に遭遇することはまれである。血小板数が5万以上に回復した時点で、抗血小板療法を併用することもある。ticlopidine (パナルジン) や clopidogrel (プラビックス) は薬剤性 TTP を惹起することがあるので用いない。TTP における抗 ADAMTS13 抗体産生能は、血小板数が正常化しても、長期間残存していると考えられる。免疫抑制の解除は慎重に行う必要がある。また再燃する場合も多いので、血小板数の長期的なフォローアップ、体調不良が生じたときにすぐに専門医の受診が行

- 血小板減少とクームス陰性の溶血性貧血を認めた場合には、まず TTP を疑う。
- TTP では多くの場合、PAIgG は陽性である。
- 血小板血栓に由来する TTP の臓器障害は、早期の治療で可逆的な場合が多い。

えるよう、家庭医とのコミュニケーションが重要である。

図 1, 表 1 に症例を提示する。80 歳男性。多発性脳梗塞で発症し、著明な血小板減少とクームス陰性の溶血性貧血を伴っていたため当科紹介となる。TTP と診断、mPSL 1 mg/kg と FFP 1PV を用いた PEx を施行。入院時 ADAMTS13 活性 < 0.5%, 同抗体価 1.5BU/ml。血小板数は一時上昇も 6 回目の PEx 後 day9 に再燃、boosting と考え CPM 500 mg 点滴静注と PEx 再開にて軽快した。その後血小板数低下傾向あり、CPM 500 mg 追加と FFP 5U の輸注後退院した。この例は、その後外来で経過観察していたが、血小板数の低下あり day457 に再燃を確認している。

おわりに

TTP の診断で最も重要なことは、TTP を疑うことである。疾患の本質は、血小板血栓の形成と、それに伴う微小血管での溶血、阻血であり、血小板減少とクームス陰性の溶血性貧血を認めた場合には、まず TTP を疑う必要がある。しばしば、エバンス症候群として加療を開始され、精神神経障害などが出現して TTP と気づかれる場合がある。TTP の大部分で PAIgG が高値であることも診断を誤らせやすい。発症初期の臓器障害は、可逆的な場合が多いので、速やかな対応が重要である。

本稿では、ADAMTS13 に関連した、後天性特発性 TTP について述べた。後天性特発性

TTP については、ADAMTS13 が関与しない場合にも PEx が有効である可能性があり、やはり第一選択の治療となる。ADAMTS13 の関与がなく有効性に乏しい場合には、早期に別の治療に切り替える。原疾患を持つ TTP も、一部 ADAMTS13 が関与する場合があるが、それ以外については、PEx は無効な場合が多い。早期に TTP と診断し治療を開始するとともに、並行して病態の把握を正確に行い、長期的な治療方針を決定することが望まれる。

謝 辞

ADAMTS13、同抗体の測定は、奈良県立医科大学輸血部で行われた。藤村吉博先生、石西綾美先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 藤村吉博：ADAMTS13—TMA の診断と血小板輸血の重要指標。日血栓止血会誌 17：144-164, 2006
- 2) Rock, G. et al. : Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 325 : 393-397, 1991
- 3) Fujimura, Y. et al. : Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan : Data base of Nara Medical University during 1998-2008. Intern Med 49 : 7-15, 2010
- 4) 藤村吉博：Upshaw-Schulman 症候群—仮面血小板減少症—。日小児会誌 110 : 1491-1504, 2006
- 5) 上田恭典：血栓性血小板減少性紫斑病における血漿交換療法。日アフェレシス会誌 31 : 14-19, 2006
- 6) Scully, M. et al. : Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 158 : 323-335, 2012

