

- 天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
- 22) 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛「ヒト VWF に存在する ABO(H) 血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
- 23) 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
- 24) 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛「変異導入組換えボトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 23 日、甲府市、山梨県
- 25) 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会、2015 年 5 月 29 日、東京都
- 26) Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. “Hereditary TTP—a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
- 27) Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. “Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
- 28) Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
- 29) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. “Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer

with special references to von willbrand factor.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

- 30) Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. “Characteristics and outcomes of patients with Up-Shaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月24日、Toronto/Canada
- 31) Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. “Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP” 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
- 32) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. “Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura” 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
- 33) 松本雅則 教育講演 「TMAの診断と治療」第77回日本血液学会学術集会、

2015年10月16日、金沢市、石川県

- 34) 松本雅則 シンポジウム「血栓性微小血管症（TMA）～診断と輸血療法を含めた治療～」第22回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015年10月23日、長野県

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 TMA全体のADAMTS13活性分布 (n=1369)  
(奈良医大輸血部1998. 7-2015. 12)

	Congenital TMAs (n=149)		Acquired TMAs (n=1220)											Total (n=1369)
	USS (n=59)	aHUS (n=90)	Primary (n=545)		Secondary (n=675)									
			TTP (n=420)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=42)			CTD/AD (n=309)	Malignancies (n=84)	HSCT (n=89)	Pregnancy (n=24)	STEC-HUS (n=45)	Others (Liver cirrhosis, etc) (n=82)	
				TC(n=25)/CL(n=2)	MMC (n=12)	Others (n=3)								
ADAMTS13:AC (%)	(n=58)	(n=90)	(n=420)	(n=125)	(n=25/n=2)	(n=12)	(n=3)	(n=309)	(n=84)	(n=89)	(n=24)	(n=45)	(n=82)	(n=1368)
<10	58	0	347	1	23	0	3	96	11	4	7	1	31	582
10~<25	0	5	35	14	2	2	0	62	22	27	1	7	13	190
25 ~<50	0	24	29	62	1	6	0	100	33	42	9	23	23	352
≥50	0	61	9	48	1	4	0	51	18	16	7	14	15	244
1年間の増加症例	2	0	23	0	0	0	0	14	0	1	2	0	4	46

TC: チクロピジン、CL: クロピドグレル  
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation  
 STEC: shiga toxin producing *E.coli*

表 2 ADAMTS13活性10%未満症例のまとめ (n=582)  
(奈良医大輸血部1998. 7-2015. 12)

	Congenital TMAs (n=59)	Acquired TMAs (n=524)									Total (n=582)
	USS (n=59)	Primary (n=347)	Secondary (n=176)								
		TTP (n=347)	Drug-induced (n=26)	CTDs/ADs (n=96)	Malignancies (n=11)	HSCT (n=4)	Pregnancy (n=7)	STEC-HUS (n=1)	Others (Liver cirrhosis, etc) (n=31)		
			TC (n=25)/CL (n=1)								
ADAMTS13:AC (%)	(n=58)	(n=347)	(n=26)	(n=96)	(n=11)	(n=4)	(n=7)	(n=1)	(n=31)	(n=581)	
< 0.5	35	291	21	71	5	0	6	0	23	452	
0.5~< 5	21	22	5	14	4	1	1	0	5	73	
5~< 10	2	21	0	11	0	3	0	1	3	41	
マルチマーのみ <3(3~10)	0	12(1)	0	0	1(1)	0	0	0	0	15	
ADAMTS13:INH (BU/ml)	(n=58)	(n=346)	(n=26)	(n=94)	(n=10)	(n=1)	(n=7)	(n=1)	(n=28)	(n=571)	
> 5	0	71	6	13	4	0	0	0	6	100	
2~< 5	0	119	13	31	2	0	3	0	10	178	
0.5 ~< 2	7	145	7	39	3	0	4	1	11	217	
< 0.5	51	11	0	11	1	1	0	0	1	76	

TC: チクロピジン、CL: クロピドグレル  
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation  
 STEC: shiga toxin-producing *E.coli*

## TTP 治療ガイド

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)は、緊急に治療を必要とする致死的疾患である。原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に本疾患を疑うことが重要である。指定難病の診断基準では、ADAMTS13 活性が10%未満の症例のみを TTP としているが、10%以上の症例でも同様の治療方法が有効な症例も存在する。また、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、病状によってはその結果を待たずに治療を開始する必要がある。

TTP には先天性 (Upshaw-Schulman 症候群 : USS) と、後天性が存在する。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体 (インヒビター) が産生されることにより発症する。ADAMTS13 活性が10%未満に低下している症例でインヒビターが存在すれば後天性である。それ以外の症例は USS が疑われるが、経時的な同活性の確認や両親の検査で後天性との鑑別が可能な場合があるが、最終的な診断は ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

本ガイドラインでは後天性を中心に記載し、最後に先天性を別項目として記載する。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。ADAMTS13 活性非著減例 (10%以上) の治療については、本ガイドでは扱わない。

### 1. 後天性 TTP

#### 1) 急性期

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合、後天性 TTP を疑うことが重要である。できるだけ、早期に治療を開始することが必要である。他疾患との鑑別のため直接クームス試験陰性を確認し、破碎赤血球の存在が参考になる。また、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、トロポニンを確認する。

#### A. 初期治療

##### a) 血漿交換 (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、患者循環血漿量の1~1.5倍 (一般に循環血漿量は40~50mL/kg とされる) 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 で切断できない超高分子量 von Willebrand 因子重合体の除去、などが予想される。1) の効果が期待できないため、アルブミンを置換液として使用してはいけない。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悪いことが報告されている。

#### 血漿交換

FFP 50-75mL/kg を置換液として、1日1回連日施行する。

理想としては、英国ガイドラインで記載されているように、血小板が正常化 (15万/uL 以上) して、2日後まで連日施行することであるが、日本国内では保険適

用（1週間に3回、3ヶ月まで）の問題から実際には困難である。そのため、当初5日程度連日施行後に隔日に施行し、血小板数とADAMTS13等の推移を見ながら、血漿交換の実施を判断する。

**b) ステロイド療法（1 B）**

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、どちらが有用かは明らかになっていない。重症例にステロイドパルスが選択される傾向にある。ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待できる。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。

ステロイドパルス療法（保険適用外）

5%ブドウ糖 または生理食塩水 500mL

メチルプレドニゾロン 1000mg

1日1回 約2時間かけて点滴静注 当初3日間継続

その後ステロイド量を漸減する

ステロイド大量内服（保険適用外）

プレドニゾロン 1mg/kg/日 朝を中心に内服

例 患者体重60kgの場合 プレドニゾロン60mg、12錠内服  
朝6錠、昼4錠、夕2錠

**c) 抗血小板薬（2 B）**

血小板数が5万/uL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 81-100mg 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、心疾患が存在すれば8.0g/dL未満を目安とする（1 A）。なお、血小板輸血は明らか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（1 B）。

また、膠原病、悪性腫瘍やチクロピジンなどの薬剤使用などによりADAMTS13活性が著減する二次性TTPが存在する。薬剤性の場合は薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。

**B. 難治例、早期再発例**

上記の急性期の治療を5回以上行っても血小板数が5万/uL以上とならない場合、もしくは15万/uL以上に回復しても再度血小板数が5万/uL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(1B)。この場合に、血漿交換による ADAMTS13 の投与によって、ADAMTS13 インヒビターが上昇している場合(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13 検査が必要である。ADAMTS13 inhibitor boosting の場合は、リツキサン治療が強く推奨される。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 日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合がある。

**a) リツキシマブ (1 B) (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、B リンパ球に作用することで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。

リツキシマブ療法

1 回投与量 リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> 輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。  
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性、再発性症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 (2 B) (保険適用外)**

生理食塩水 500mL

シクロfosファミド 500mg/body or m<sup>2</sup>

1 日 1 回、2 時間で投与、通常は 1 回のみ投与

**c) ビンクリスチン (2 B) (保険適用外)**

生理食塩水 20ml

ビンクリスチン 1mg/body、1 日 1 回ゆっくり静脈投与、通常は 1 回のみ投与

**d) シクロスポリン (2 B) (保険適用外)**

シクロスポリン 4mg/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 100-200ng/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 (2 C)、免疫グロブリン大量療法 (2 C) 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できるようになったことより、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、最低 1 年間は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。

## 2. 先天性 TTP (USS)

USS の特徴として、新生児期の重症黄疸にて交換輸血を受けている場合がある。その後、血小板減少が再発するため FFP の定期輸注が行われている早期発症例がある。また、妊娠、感染などを契機に初めて TTP 発作が出現し、成人以降に診断される症例も存在する。USS 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 FFP の輸注が必要で、定期輸注は必要がない症例まであり、FFP の定期輸注の必要性は症例によって異なる。

### FFP 輸注 (1B)

FFP 5~10 mL/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。この際ドナーの人数が最小となるように考慮する。

現在までに日本国内で経験はないが、USS で ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなると思われるので、USS においても ADAMT13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

表 1 GRADE system による推奨度

---

---

推奨度の強さ
1: 強い推奨
殆どの患者において、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

---

註: RCT; ランダム化比較試験

## ADAMTS13 活性著減後天性原発性 TTP の予後に関する臨床的特徴

研究分担者 松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究協力者 吉井由美 奈良県立医科大学 輸血部

### 研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、血小板減少、溶血性貧血などの臨床所見で診断されてきたが、最近では ADAMTS13 活性著減で診断されるようになった。日本国内でも TTP の診断基準として 10%未満となったが、現在まで奈良医大輸血部で集積した同活性 5%未満の後天性・原発性 TTP (aTTP) 247 例の予後に関する臨床的特徴を解析した。

今回解析した aTTP 症例は、60 歳以上が 41%、女性が 55%と海外の報告と比べると高齢で男性が多い傾向が認められた。その他、2 万/u1 未満の著明の血小板減少と高度の精神神経症状を伴う症例が多いが、腎機能障害は軽度である症例が多いことが明らかになった。多変量解析で、60 歳以上、高度精神神経症状が予後不良因子であり、血漿交換とステロイド治療によって予後が改善することが示された。

ADAMTS13インヒビター高値も予後不良因子と報告されているが、今回の検討では有意ではなかった。今回検討した症例ではリツキシマブなど免疫抑制剤が44%の症例で追加されており、それによって予後が改善された可能性が予想された。現状ではリツキシマブは保険適用ではないにもかかわらず、21%の症例で高頻度に使用されていることより、今後早期に保険適用となることを期待したい。

### A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断基準として、古くは血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症の古典的 5 徴候が用いられてきた。その後、他に原因が明らかでない場合、血小板減少と溶血性貧血の 2 徴候で診断されてきた。最近では、TTP の病因として ADAMTS13 活性著減が報告され、同活性著減で診断されるようになった。ただ、活性著減レベルが 5%未満とされてきたが、10%未満が国際的に用いられるようになった。日本国内でも、昨年度に本研究班

から ADAMTS13 活性 10%未満を TTP の診断基準として提唱した。

今後は ADAMTS13 活性 10%で診断されることになるため、現在まで我々が同活性 5%未満で診断し集積した後天性原発性 TTP (aTTP) 247 例の臨床的特徴および予後についてまとめた。

### B. 研究方法

奈良医大輸血部では日本全国の医療機関から ADAMTS13 検査を通じて血栓性微小血管症(TMA)症例の集積を行い、データベースを構築している。1998 年から 2013



年末の期間に 1211 例を集積した。このうち、ADAMTS13 活性が 5%未満に著減した aTTP 247 例について解析した。

ADAMTS13 活性およびインヒビターは chromogenic ADAMTS13-act-ELISA(カインス)で測定した。TTP の重症度分類は、神経学的症状、腎機能障害、血小板数、ヘモグロビン値の 4 項目をもとに算定される Rose&Eldor(Blood Reviews 7. 94-103, 1993)のスコアを用いた。統計解析は EZR を用いて、Logrank 検定、Cox 比例ハザード回帰を施行した。

#### (倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。また、TMA コホート研究は奈良医大の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。60 歳以上が 41%、女性が 55%であり、海外の報告に比べて年齢が高く、男性が多かった。5 徴候に関して、Rose&Eldor のスコアに従えば、精神神経症状が 2 点以上の重症が 49%とほぼ半数であった。腎機能障害はなしが 53%で、血小板減少も 2 万/u1 未満が 89%であった。ヘモグロビンは 9 g/dl 未満が 78%ともっとも多く、発熱は 68%に認めた。重症度スコアは 6 点以上が 53%とかなり重症と考えられた。インヒビターは 2 Bethesda 単位 (BU) /ml 以上が 61%と、比較的高いものが多かった。治療に関して、血漿交換が 94%、ステロイド治療が 82%と非常に多くの症例で実施されていた。さらに、リツキシマブは保険適用になっていないにもかかわらず、

21%の症例で実施されていた。

上記の項目について生存率に関する単変量解析では、図 1 に示すように、60 歳以上であること(A)、高度の精神神経症状を有する症例で予後不良であった(B)。また、治療に関しては血漿交換の実施(C)、ステロイドの治療(D)が生存率を上昇させた。

次に多変量解析では、表 2 に示すように血漿交換の実施、ステロイド治療、精神神経症状の重症度、高齢(60 歳以上)が生存率に関与していることが明らかになった。

### D. 考察

今回、ADAMTS13 活性が 5%未満である aTTP 症例について予後を中心に解析した。日本国内の症例は、既報(Matsumoto M, et al. PLOS ONE, 2012)のごとく、海外の報告と比べ比較的高齢で男性が多いことが判明しており、同様の結果であった。予後に関しては多変量解析で、60 歳以上であること、精神神経障害が重症であることが予後不良の因子であった。高齢者はそれだけで予後不良と考えられ、精神神経症状は予後不良因子と既に報告されている。

Rose & Eldor 重症度スコアは、血小板減少、貧血、腎機能障害、中枢神経症状の 4 項目について 0 点、1 点、2 点と点数化し、8 点が最も重症である。4 点以上が重症とされているが、その中でも 6 点以上は 4 点、5 点と比べて 30 日後の死亡率が 3.8 倍になると報告されている。今回の解析では、中枢神経症状が高度である症例は約半数あり、多変量解析で有意な

予後不良因子として抽出された。しかし単に、重症度スコアが 6 点以上というのみでは統計学的には有意とはいえ、TTP の 5 徴の中でも高度の中樞神経症状を有するものは特に注意が必要であることが示された。

治療に関しては、新鮮凍結血漿 (FFP) を置換液とした血漿交換とステロイド治療が急性期の aTTP に対して推奨される治療である。血漿交換は、前向き研究で有効性が示されているが、ステロイド治療に関して現在までエビデンスは明らかでは無かった。今回我々の検討では、ステロイドの治療の実施は多変量解析でも予後良好因子であることが示された。

既報 (Hovinga K, et al. Blood, 2010) ではインヒビター 2BU/ml 以上は予後不良因子とされている。我々の解析ではインヒビター高値は予後不良因子として検出されなかった。その原因として、ステロイド以外の免疫抑制剤の使用が影響している可能性がある。単変量解析では、免疫抑制剤の使用が予後を改善することが認められたが、多変量解析では予後因子としては有意でなかった。また、ステロイド以外の免疫抑制剤の追加症例を除いて生存率を検討すると、インヒビター 2BU/ml 以上で有意に生存率が低かった ( $p < 0.05$ )。免疫抑制剤の一つがリツキシマブであり、保険適用になっていないにもかかわらず 21% の症例で使用されていた。海外でもリツキサンは TTP に対する標準治療として使用されていることから、日本国内においても早期に TTP に対して適用拡大となることが期待される。

## E. 結論

本邦の ADAMTS13 活性著減 aTTP の特徴として、2 万/u1 未満の著明の血小板減少と高度の精神神経症状を伴うが、腎機能障害は認めないか軽度であることが明らかになった。予後に関しては、60 歳以上、高度精神神経症状が予後不良因子であり、血漿交換、ステロイド治療によって予後が改善することが示された。ADAMTS13 インヒビター高値も予後不良因子とされているが、今回の検討では予後悪化因子ではなかった。その理由として、今回の症例ではリツキシマブなど免疫抑制剤が 44% で追加されており、それによって予後が改善された可能性が予想された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y. :A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. **Transfus Med and Hemotherapy** 42:59-63, 2015
- 2) Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y: The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young

- girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. **Clinical Case Reports** 3: 208-212, 2015.
- 3) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M. :A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. **Pediatrics Int, ped.** 12469, 2015
  - 4) Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y. :A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. **Br J Haematol** 171:655-658, 2015
  - 5) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan. **PLoS ONE**, journal.pone.0124655, 2015
  - 6) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. **Transfusion** ;55: 2321-2330, 2015
  - 7) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy. **PLoS One**;10:e0143136. doi: 10.1371/journal.pone.0143136. 2015.
  - 8) 八木秀男、松本雅則. TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)の病態と治療. **日本内科学会雑誌** ;104 : 607-614、2015
  - 9) 吉田瑤子、松本雅則. 補体関連因子の異常によるaHUS. **臨床血液** ; 56 : 185-193、2015
  - 10) 松本雅則. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の病態、診断と治療. **日本検査血液学会雑誌** ; 16 : 223-231、2015
  - 11) 松本雅則. TMAの診断と治療. **臨床血液** ; 56 : 232-239、2015
- ## 2. 学会発表
- 1) 松本雅則、藤村吉博「TTPの診断基準について」第9回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2015年2月28日、東京都
  - 2) 早川正樹、藤村吉博、松本雅則「von Willebrand因子による造血幹細胞移植後TMA/VODの病態解析」第37回日本造血細胞移植学会総会、2015年3

- 月 6 日、神戸市
- 3) Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y. シンポジウム “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies” The 11th Asian Society for Pediatric Research (ASPR 2015)、2015 年 4 月 17 日、大阪市
  - 4) 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤 淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 5) 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田 寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 6) 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田 寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 7) 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 8) 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛「ヒト VWF に存在する ABO(H) 血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 9) 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
  - 10) 高岸波穂、堀 有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛「変異導入組換えボトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 23 日、甲府市、山梨県
  - 11) 隅 志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会、2015 年 5 月 29 日、東京都
  - 12) Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle

- B, Johanna A, Hovinga K. “Hereditary TTP—a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
- 13) Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. “Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
- 14) Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
- 15) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. “Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer with special references to von willbrand factor.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
- 16) Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. “Characteristics and outcomes of patients with Up-Shaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月24日、Toronto/Canada
- 17) Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. “Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP” 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県
- 18) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. “Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura” 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県

- 19) 松本 雅則 教育講演 「TMA の診断と治療」第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
- 20) 松本 雅則 シンポジウム「血栓性微小血管症 (TMA ) ～診断と輸血療法を含めた治療法～」第 22 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015 年 10 月 23 日、長野県

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 患者背景

因子		症例数	割合
年齢	60歳未満	146	59.1%
	60歳以上	101	40.9%
性別	女性	136	55.1%
	男性	111	44.9%
精神神経症状	なし	59	23.9%
	軽度	67	27.1%
	高度	121	49.0%
腎機能異常	なし	131	53.0%
	軽度	101	40.9%
	高度	15	6.1%
血小板数	$\geq 2$ 万/ $\mu$ l	28	11.3%
	$< 2$ 万/ $\mu$ l	219	88.7%
ヘモグロビン (Hb)	$> 12$ g/dl	10	4.0%
	9-12g/dl	45	18.2%
	$< 9$ g/dl	192	77.7%
発熱	あり	169	68.4%
	なし	78	31.6%
重症度スコア	$< 6$	116	47.0%
	$\geq 6$	131	53.0%
ADAMTS13インヒビター力価	$< 2$ BU/ml	96	38.9%
	$\geq 2$ BU/ml	151	61.1%
血漿交換	あり	231	93.5%
	なし	16	6.5%
ステロイド	あり	202	81.8%
	なし	45	18.2%
ステロイド以外の免疫抑制剤	あり	90	36.4%
	なし	157	63.6%
リツキシマブ	あり	52	21.1%
	なし	195	78.9%
血小板輸血	あり	50	20.2%
	なし	197	79.8%

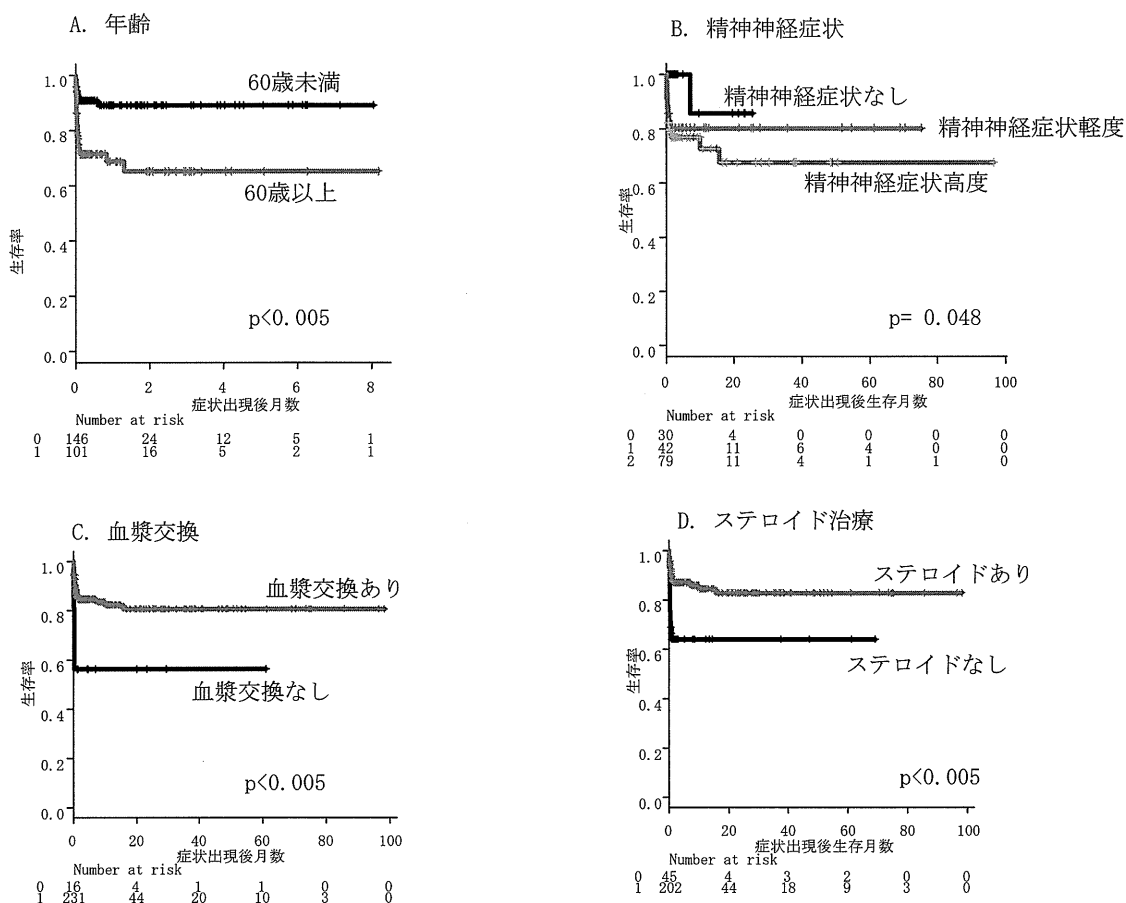


図1 様々な因子による生存率の相違

表2. 生存率に対する多変量解析の結果

Factor	Hazard ratio	p. value
血漿交換あり	0.21 (0.09-0.50)	<0.0005
ステロイド療法あり	0.40 (0.20-0.80)	<0.01
ステロイド以外の免疫抑制剤あり	0.63 (0.27-1.47)	0.28
精神神経症状あり	1.89 (1.18-3.02)	<0.01
年齢 60歳以上	2.73 (1.43-5.21)	<0.005



## 血液凝固異常症等に関する研究

研究分担者 宮川義隆 埼玉医科大学 教授

### 研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）について、①治療ガイド（案）の作成を分担し、②TTPの診断に必要なADAMTS13体外診断薬の治験体制構築を行い、③TTPに対するリツキシマブの適応拡大に関する支援を行った。

#### A. 研究目的

平成27年1月にTTPは指定難病となったが、国内には診療ガイドラインが整備されていない。また、難病の指定要件に含まれるADAMTS13酵素活性の測定は、研究機関または民間の検査会社に委託可能であるが、保険収載されていない。今年度は、治療ガイド（案）の作成、ADAMTS13体外診断薬の開発支援、リツキシマブの適応拡大に関する支援を行った。

#### B. 研究方法

TTP治療ガイド（案）（別紙）を作成し、研究班構成員による査読を受けた。今後、関連学会の診療委員会などで査読を受ける予定である。ADAMTS13体外診断薬は、PMDAの対面助言を受け、臨床性能試験を行うことにした。なお、リツキシマブの医師主導治験は平成26年12月に終了しており、適応拡大に向けたPMDAとの協議について支援を行う。アメリカ血液学会総会に参加して、TTPガイドライン作成と開発に必要な情報を収集する。

#### C. 研究成果

TTP治療ガイド（案）が完成した。今後

は日本血液学会、または日本血栓止血学会の専門委員会に審査を依頼予定。学会を通じたパブリックコメントの収集も検討する。ADAMTS13体外診断薬の開発権をもつカイノス（株）が臨床性能試験を行うにあたり、試験のデザイン、試験施設の選定、PMDAへの回答などについて支援した。リツキシマブの適応拡大に関してもPMDAへの対応を支援した。なお、アメリカ血液学会参加により、欧米におけるTTP診療ガイドラインの整備状況、新薬と診断法の開発に関する最新情報を入手できた。

#### D. 考察

今年度の研究により、TTP治療ガイド（案）が完成した。また、ADAMTS13体外診断薬の臨床性能試験が平成28年1月から開始、リツキシマブの適応拡大に向けた申請準備が進められている。新しい診断薬と新規治療法の承認を見越して、診断と治療を含む包括的な診療ガイドライン（案）を作成することにした。

#### E. 結論

本研究により国内で初めて治療ガイド（案）が完成した。希少疾病に関する標

準的治療を提示できるようになったことは、意義深い。なお、ADAMTS13 診断薬と抗体医薬リツキシマブが承認されれば、国内の TTP 診療も欧米に追いつくことができるかと期待される。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

第 77 回 日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月、石川県)

Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 研究要旨

血栓性微小血管障害 (TMA) と播種性血管内凝固 (DIC) の、一般的検査の比較検討を行った。赤血球数ならびに血小板数は、TMA 群でより著しく低下した。アルブミン値は DIC 群でより低下し、クレアチニン値、LDH 値ならびに総ビリルビン値は、TMA 群でより有意に増加した。PT 比や FDP 値は DIC 群で有意に高値であり、fibrinogen 値は DIC 群で有意に低値であった。診断精度を上げるため、さらに詳細な検討が必要と考えられた。

#### A. 目的

救急領域などでは、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や非定型性溶血性尿毒症症候群 (HUS) を含む血栓性微小血管障害 (TMA) と播種性血管内凝固 (DIC) との鑑別が必要といわれている。TTP では ADAMTS13 値が著減し、aHUS では補体制御因子の異常が診断根拠になる。しかし、上記の検査値が出るまでに時間を要し、一般的な検査である程度の鑑別診断をする必要がある。ここでは、一般的検査について、TMA 患者と DIC の比較検討を行った。

#### B. 研究方法

対象症例は、9 例の aHUS 患者を含む TMA 患者は 43 例 (中央値, 44 歳; 25-75%tile, 21-59 歳; 男女比, 23 : 20)、DIC 患者は 56 症例 (57 歳, 38.5-67.5 歳; 31 : 26) であった。DIC の基礎疾患は、白血病 30 例、固型癌 12 例、感染症 12 例、その他 3 例であった。DIC の診断は厚生労働省の

DIC 診断基準によった。TMA の診断は、微小血管障害性の溶血性貧血 (MHA)、血小板減少、臓器障害の有無によった。本研究では、両群の一般的検査の統計学的検討を行った。数値は中央値ならびに 25-75%tile で現し、有意差検定は Mann-whitney U 検定を行った。

#### C. 研究結果

赤血球数ならびに血小板数は両群とも著しく低下したが、TMA 群の方がより低値を示した (表 1)。白血球数は両群間に有意な差を認めなかった。

生化学所見では、アルブミン値は DIC 群でより低下し、クレアチニン値、LDH 値ならびに総ビリルビン値は、TMA 群でより有意に増加した (表 2)。

止血検査では、プロトロンビン時間 (PT) 比は DIC 群で有意に高値であり、フィブリノゲン値は DIC 群で有意に低値であった (表 3)。フィブリノゲンならびにフィブリン分解産物 (FDP) 値は DIC 群で有意

に高値であったが、TMA例でも高値の症例が見られた。

#### D. 考察

TMA と DIC における一般的検査の比較検討では、赤血球数ならびに血小板数は TMA 群でより著しく低下し、LDH 値ならびに総ビリルビン値は、TMA 群でより有意に増加することから、TMA 群では MHA による影響がより強く出ていることが示唆された。しかし、DIC 群でも TMA を合併するものがあり、より緻密な鑑別が必要と考えられた。アルブミン値は DIC 群でより低下し、サードスペースへの漏出が DIC で著明であり、クレアチニン値は逆に TMA 群で高いことから、腎障害は TMA 群でより高度であることが示唆された。DIC 群では、PT 比や FDP 値は有意に高値で、フィブリノゲン値は有意に低値であることから、DIC 群の方が凝固系異常は著明であるが、TMA 例でも FDP 値が高知例が認められた。また、今回の検討では感染症 DIC が少ないことが、止血検査で著しい有意差が出た原因と考えられる。

#### E. 結論

TMA 群では貧血がより著明で、溶血関連検査の異常がより強く、腎障害も著しかった。DIC 群ではアルブミン値が低く、止血異常が著明であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M, Nakatani K, Sugiyama T, Osato K, Murabayashi N, Yamada N, Matsumoto T, Ohishi K, Ishikawa H, Tomimoto H, Ito M, Ikeda T: High frequency of decreased antithrombin level in pregnant women with thrombosis. *Int J Hematol.* 2015; 102: 253-8
- 2) Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M, Nakatani K, Sugiyama T, Osato K, Murabayashi N, Habe K, Mizutani H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikeda T.: Hypofibrinogenemia and the  $\alpha$ -Fibrinogen Thr312Ala Polymorphism may be Risk Factors for Early Pregnancy Loss. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; [Epub ahead of print]
- 3) Takahashi N, Usui M, Naitoh K, Wada H, Mastsui T, Kobayashi T, Matsumoto T, Uemoto S, Isaji S: Elevated Soluble Platelet Glycoprotein VI Levels in Patients After Living Donor Liver Transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015[Epub ahead of print]
- 4) Squizzato A, Hunt BJ, Gary T, Kinasevitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, Angelo AD, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation-An international consensus, *Thromb Haemost.* 2015 [Epub ahead of print]