

TTP/aHUS 研究グループ 研究総括

分担研究者・サブグループリーダー：松本雅則

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の2疾患を対象とし、令和2年度は以下の7項目を実施した。1) TMA・TTP 症例の集積の継続：1998年から奈良県立医科大学輸血部でTMA症例を集積しており、本年度も27例の新規登録を行い、総数で1577例となった。そのうちTTPが702例となった。2) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析：TMA症例のうち、先天性TTP66例でADAMTS13遺伝子解析を実施した。62例で責任遺伝子異常を同定した。3) Clinical question (CQ) に基づいたTTP診療ガイドラインの作成：リツキサンに関するCQを決定し、今後網羅的な文献検索を行う。4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積：名古屋大学腎臓内科においてaHUSのヒツジ溶血試験などの蛋白質学的試験を行いながら症例の集積を行い、本年度12月までに44例の相談を受けた。5) aHUS診療ガイドの改定：改定を目指したWeb会議を本年度3回開催し、CQの作成作業を終了した。6) 造血幹細胞移植後TMAの病態解析：倉敷中央病院で2011年から2018年までに同種移植を行なった全例の血漿サンプルを入手し、臨床データも集積した。7) TTP/aHUSの患者向け動画の作成：TTPとaHUSそれぞれの病態と治療に関して、患者さん向けの5分程度の動画を作成し班会議のホームページに公開した。

研究分担者

宮川義隆・埼玉医科大学総合診療内科・
血栓止血センター 教授
小亀浩市・国立循環器病研究センター
研究所分子病態部 部長
丸山彰一・名古屋大学腎臓内科 教授

A. 研究の目的

日本国内のTMA(血栓性微小血管症)症例の集積と病態解析を行い、TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)とaHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)の実態を明らかにし、予後の改善を図る。

B. 研究方法

TTPとaHUSの2疾患を対象としている。令和2年度は以下のようにを計画し、実施した。

- 1) TMA・TTP 症例の集積の継続
- 2) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析
- 3) Clinical question に基づいたTTP診療ガイドラインの作成
- 4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積
- 5) aHUS診療ガイドの改定
- 6) 造血幹細胞移植後TMAの病態解析

7) TTP/aHUS の患者向け動画の作成

(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倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、国立循環器病研究センターのヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究成果

1) TMA・TTP 症例の集積の継続

奈良県立医科大学輸血部で集積している TMA レジストリーに、令和 2 年度は 27 例の TMA が追加された。これで 1998 年から開始した TMA レジストリーの総症例数は 1577 例となった (表 1)。このうち ADAMTS13 活性が 10%未満で TTP と診断される症例は 702 例である (表 2)。先天性 TTP は 66 例 (9.4%) で、後天性 TTP が 636 例である。後天性 TTP の中で特発性 TTP が 425 例 (60.5%) であり、それ以外は 2 次性 211 例 (30.1%) であった。二次性で最も多いのが膠原病 112 例 (16.0%) であるが、以前多く報告されていたチクロピジンによる TTP などの薬剤性 TTP は本年度発見されなかった。

また、年間の新規登録症例数が 27 例であり、2018 年以降低下傾向が続いている。我々の registry は ADAMTS13 を検査することで症例の集積を行なっているが、2018 年に ADAMTS13 活性とインヒビター測定が保険適応となり、紹介件数が低下していることが原因と思われる。

2) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

令和 2 年度に先天性 TTP 疑い患者 1 例で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、責任遺伝子変異を同定した。現在までに 66 例の先天性 TTP 疑い患者で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、62 例 (94.0%) において両アレルの遺伝子変異を同定した。残りの 4 例について様々な方法で遺伝子解析を行なっているが、責任遺伝子を同定できていない。今後 long read sequence を用いた解析を試みる予定である。

3) Clinical question に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成

TTP に対する診療ガイドラインとして本研究班で TTP 診療ガイド 2020 を昨年度完成させた。このガイドラインは専門家の意見である側面が強いため科学的根拠に基づいたガイドラインの作成を目指している。TTP でリツキシマブを使用する時期として、1) 急性期、2) 慢性/再発性の場合、3) 寛解期に ADAMTS13 活性著減時、の 3 つの場合を想定して、リツキシマブを使用する可否についての CQ を作成した。今後文献検索を行い、科学的根拠に従った推奨を作成する。

4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積

aHUS registry は 2010 年頃に奈良医大輸血部で開始し、2014 年 9 月に東京大学腎臓内分泌内科に移転した。その後 2020 年度 4 月から名古屋大学腎臓内科に移っている。移動に伴い、ヒツジ溶血試験などの蛋白質学的解析も移動している。aHUS の遺伝子解析は、かずさ DNA 研究所で保険適用として実施されているが aHUS registry とも結果を共有している。2020 年 4 月から 12 月における名古屋大学への

相談件数は 44 例であった。

5) aHUS 診療ガイドの改定

日本国内では 2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会が共同で aHUS 診断基準を作成した。2015 年には上記 2 学会に日本血液学会、日本血栓止血学会が協力し、aHUS 診療ガイド 2015 を作成した。これを改定するため、本班会議と日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会が共同で改定作業を開始した。2020 年 5 月、9 月、2021 年 1 月の計 3 回 Web 会議を開催し、clinical question の策定を完了した。

6) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析

倉敷中央病院血液内科で 2011 年から 2017 年に同種移植を行った 196 例について解析を行っていたが、2018 年分を追加している。臨床データなどの集積が終了した。

7) TTP/aHUS の患者向け動画の作成

TTP, aHUS 患者さんが自分たちの疾患について理解できるように短い動画を作成した。当初の計画では TMA として総論を解説し、鑑別診断すべき疾患として志賀毒素産生性 HUS を含めるつもりであったが、COVID-19 流行のため演者が集合して収録が困難であり、経費の問題から TTP と aHUS の 2 疾患に絞った。1 疾患約 5 分程度の動画を作成し、本班会議の HP で公開した。

8) その他

「血栓性血小板減少性紫斑病の患者さんが新型コロナウイルスワクチンの接種を受ける時の注意点」を血栓止血学会と共同で作成し、ホームページ上に公開した。

D. 考察

我々のサブグループは、TTP と aHUS という 2 つの指定難病を対象としている。両疾患とも、registry を継続し症例集積を進めるとともに、診療ガイドラインを改定することが重要な任務である。TTP については、2017 年にガイドラインを作成し、昨年度に保険診療の拡大に伴う改定を行った。今後、科学的根拠に基づいた TTP ガイドラインの作成を行う。aHUS も学会と共同して作成委員会を開催し、CQ の策定を終了している。

Registry に関して、TTP, aHUS とも診断時に症例を登録してもらい、後ろ向きに治療や予後を集積している。ただし、TTP に関しては ADAMTS13 活性とインヒビターは測定が我々の活動によって保険適用となったことより新規登録者数が激減している。今後は全症例を登録するのではなく、先天性 TTP では症例を絞って、後天性 TTP では施設を絞って、前向きに TTP 患者を経過観察する前向きコホートを確立したい。これによって、中枢神経、心臓、腎臓などの臓器障害を長期的に評価できることを目指している。

本年度は COVID-19 の流行により、班会議はもとより多くの学会も対面では開くことができなかった。そのため、班会議の活動も十分ではなかったが、我々のグループでは患者さん向けに TTP と aHUS の病態と治療を解説する動画を作成した。それによって自分の疾患について理解を深めてもらうとともに、新規患者の発掘につながることを期待している。

また、新型コロナウイルスワクチンの対象が医療関係者から高齢者、そして基礎

疾患を有する者へ拡大される予定である。先天性 TTP の患者会からワクチン接種に関する質問を多数受け取ったため、注意点をまとめて血栓止血学会の学術評価委員会 VWD/TMA 部会から発表した。TTP に対するワクチンの影響に関して海外からも全く報告がなく、我々の経験的な記載となったが、TTP 患者さんの不安を取り除くことができることを期待している。

E. 結論

TTP と aHUS の 2 疾患を対象とするグループとなったが、概ね計画通りの進捗ができた。COVID-19 の流行により対面での会議などができなかったことから、患者さん向けの動画を作成した。また、このグループの重要な活動である registry 研究は後ろ向の症例登録を行ってきたが、登録症例の減少があることから今後は前向きの研究を計画している。さらに TTP の臨床個人調査票の提供を申請しているので、そのまとめで症例を捕捉していくことも考えている。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Sakai K, Someya T, Harada K, Yagi H, Matsui T, Matsumoto M. Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to

caplacizumab. *Haematologica* 19;105(11):235549.

doi:10.3324/haematol.2019.235549

.

- 2) Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *J Atheroscler Thromb.* 27(4)353-362, 2020.

doi.org/10.5551/jat.49494

- 3) Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Takezako N, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yamada Y, Murata M, Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135(26):2413-2419, 2020.

doi.10.1182/blood.2020005395

- 4) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K,

- Matsumoto M. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* Aug, 18(11)2929-2941, 2020.
doi.org/10.1111/jth.15064
- 5) Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematology.* 112(2)764-772, 2020.
doi10.1007/s12185-020-02974-y
- 6) Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B, Kimura T, Isonishi A, Sakai K, Matsumoto M. Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions. *Int J Hematol.* 112, 603-604, 2020.
doi.10.1007/s12185-020-02997-5
- 7) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 2486-2495, 2020
doi.org/10.1111/jth.15006
- 8) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good Practice Statements (GPS) for the Clinical Care of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 503-2512, 2020
doi.org/10.1111/jth.15009
- 9) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost* 18: 2496-2502, 2020
doi.org/10.1111/jth.15010
- 10) Akuta K, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama Y. Knock-in mice bearing constitutively active α IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J. Thromb. Haemost.* 18, 497-509, 2020.
- 11) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis

- markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 36, 436-442, 2021
doi:10.1177/0885066619899637.
- 12) Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górska-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, in press. DOI:https://doi.org/10.1182/blood.2020009801
- 13) Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: An International Working Group Consensus Report. *Blood.* 137:1855-1861, 2021.
doi:10.1182/blood.2020009150.
- と治療 *日本内科学会雑誌* 109(7)1355-1362, 2020
- 2) 久保 政之, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療 *臨床血液* 61(5)529-535, 2020
- 3) 宮田敏行, 小亀浩市. TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. *日本血栓止血学会誌* 31, 17-27, 2020
- 4) 宮川義隆. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対する分子標的治療薬. *日本血栓止血学会誌* 31, 28-36. 2020
- 5) 宮川義隆. COVID-19 関連凝固異常症、血栓性血小板減少性紫斑病、Xa 因子阻害薬に対する特異的中和薬. *日本内科学会誌* 110, 2477-2483. 2021
- 6) 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療. *日本内科学会誌* 109, 1363-1369. 2020
- 7) 加藤規利、立柰良崇、丸山彰一. 非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療. *Thrombosis Medicine* 10, 225-231, 2020
- 8) 立柰良崇、加藤規利、丸山彰一: 非典型型溶血性尿毒症症候群 (指定難病 109). *Thrombosis Medicine* 11, 289-297, 2021
- 2. 学会発表**
- 1) 久保 政之、松本 雅則. 種々の血小板減少症の病態と血小板輸血: TTP と血小板輸血. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB 開催), 2020 年 5 月 28 日~30 日
- 2) 松本 雅則、藤村 吉博. von Willebrand 因子異常症からみた血
- 和文
- 1) 酒井 和哉、松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態、診断

- 栓止血制御機構—出血と血栓の両方向への ADAMTS13 の重要性. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日～20 日
- 3) 松本 雅則. ADAMTS13 検査と TTP の治療. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催). 2020 年 6 月 18 日～20 日
- 4) 酒井 和哉、松本 雅則. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における新鮮凍結血漿定期輸注療法の現状と問題点. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日～20 日
- 5) 山崎 泰男・樋口 (江浦) 由佳・小亀 浩市. Weibel-Palade 小体にはサブユニット構成の異なる 2 種類の Vacuolar H⁺-ATPase が局在している. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
- 6) 秋山正志・樋口 (江浦) 由佳・小亀浩市. 新規 ADAMTS13 クリアランス受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の機能解析. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
- 7) 三島 優一・秋山 正志・小亀 浩市. 肝星細胞における ADAMTS13 の遺伝子発現調節. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
- 8) 松田 安史、近澤 亮、位田 奈緒子、森田 美穂子、細野 奈穂子、白藤 文、吉田 好雄、朝倉 英策、松本 雅則、山内 高弘. 診断に苦慮した成人発症型先天性 TTP の一例. 第 21 回日本検査血液学会学術集会 (WEB 開催) 2020 年 7 月 11 日～12 日
- 9) E. Tarasco, L. Bütikofer, G. Sinkovits, Z. Prohászka, A.S. von Krogh, P.N. Knöbl, K.D. Friedman, J.N. George, I. Aebi-Huber, K.A. Jalowiec, Z. Cermakova, M. Górska-Kosicka, J. Windyga, I. Hrachovinova, C.R. Largiadèr, M. Matsumoto, B. Lämmle, J.A. Kremer Hovinga. Severity of Acute Events in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP) with or without Regular Plasma Prophylaxis: Results from the International Hereditary TTP Registry. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL. 2020 年 7 月 12 日～14 日
- 10) M. Kubo, K. Sakai, Y. Yoshii, M. Hayakawa, M. Matsumoto. Rituximab Prolongs the Time to Relapse in Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Analysis of Off-Label Use in Japan. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL, 2020 年 7 月 12 日～14 日
- 11) 松本 雅則. TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) に対する新規治療法. 第 12 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会, 千里ライフサイエンスセンター, 2020 年 9 月 12 日
- 12) 松本 雅則. 集中治療領域における

TMA の鑑別診断と治療第 48 回日本集中治療医学会学術集会. Web 会議. 2021 年 2 月 12 日

- 13) 松本 雅則. 医療環境に応じた輸血療法の実施体制のあり方に関する研究. 令和 2 年度輸血関連研究班合同班会議. Web 会議. 2021 年 2 月 20 日
- 14) Masanori Matsumoto. Presentations Pathophysiology and Management of Congenital TTP (Upshaw-Schulman Syndrome). The 11th Congress of the Asian- Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021 年 3 月 19 日
- 15) Masanori Matsumoto. Presentation A 20-Year Study of Thrombotic Microangiopathy Using a Japanese Registry. The 11th Congress of the Asian- Pacific Society on

Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021 年 3 月 19 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 出願番号：特願 2021-3539
- 2、発明の名称：抗 ADAMTS13 抗体およびその用途, 出願日：2021 年 3 月 5 日
- 2) 本補体機能検査系を特許出願予定である。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 TMA registry(n=1577)
(奈良医大輸血部1998. 7-2020. 12)

	Congenital TMAs (n=164)		Acquired TMAs (n=1413)											Total (n=1577)
	USS (n=67)	aHUS (n=97)	Primary (n=623)		Secondary (n=790)									
			TTP (n=498)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/AD (n=354)	Malignancies (n=92)	HSCT (n=106)	Pregnancy (n=34)	STEC-HUS (n=52)	Others (LC, etc) (n=105)	
					TC(n=25)/CL(n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=66)	(n=95)	(n=498)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=333)	(n=89)	(n=97)	(n=30)	(n=49)	(n=94)	(n=1523)
<10	66	0	425	0	24	0	3	112	13	5	10	2	42	702
1年間の増加数	0	0	12	0	0	0	0	2	1	0	1	0	2	18
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	74	25	35	3	8	19	226
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	34	48	14	23	25	379
≥50	0	65	9	48	1	4	1	54	20	18	7	19	19	265
全体の年間増加数	0	1	12	0	0	0	1	4	2	2	1	1	3	27

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*
 LC: liver cirrhosis

表 2 TTP(<ADAMTS13活性10%)症例のまとめ(n=702)
(奈良医大輸血部1998. 7-2020. 12)

	Congenital TMAs (n=66)	Acquired TMAs (n=636)								Total (n=702)
	USS (n=66)	Primary (n=425)	Secondary (n=211)							
		TTP (n=425)	Drug-induced (n=27)	CTD/AD (n=112)	Malignancies (n=13)	HSCT (n=5)	Pregnancy (n=10)	STEC-HUS (n=2)	Others (LC, etc) (n=42)	
ADAMTS13:AC (%)	(n=66)	(n=425)	(n=27)	(n=112)	(n=13)	(n=5)	(n=10)	(n=2)	(n=42)	(n=702)
< 0.5	37	360	22	84	7	0	9	0	27	546
0.5~<5	27	29	5	16	4	1	1	0	7	90
5~<10	2	23	0	12	0	4	0	2	8	51
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=66)	(n=424)	(n=27)	(n=110)	(n=12)	(n=2)	(n=10)	(n=2)	(n=39)	(n=692)
> 5	0	93	6	17	5	0	1	0	6	128
2~<5	0	149	13	33	2	0	3	1	12	213
0.5~<2	7	168	7	47	4	0	6	1	15	255
< 0.5	59	14	1	13	1	2	0	0	6	96

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*
 LC: Liver cirrhosis