

TTP/aHUS 研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学輸血部 教授
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

研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学
池田 洋一郎 東京大学
伊藤 秀一 横浜市立大学
上田 恭典 倉敷中央病院
加藤 規利 名古屋大学
香美 祥二 徳島大学
南学 正臣 東京大学
日笠 聡 兵庫医科大学
藤村 吉博 奈良県立医科大学
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
八木 秀男 奈良県総合医療センター
和田 英夫 三重県立総合医療センター

研究要旨

令和3年度のTTP/aHUSグループの計画は、以下の1)-6)の6項目を実施する年度当初の計画であったが、年度途中で7)を追加して実施した。1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積：奈良医大でのTMA/TTP症例の集積を継続し、2021年に27例の新規登録があり、総数は1604例となった。そのうち、ADAMTS13活性が10%未満に著減しているTTP症例は23例新規登録され、総数は725例である。2) TTP前向きコホート：外部資金の獲得の目処が立ち、現在参加施設の調整、プロトコルの作成を行なっている。倫理委員会の許可後、次年度早期に症例の登録を開始する予定である。3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析：2022年に2例発見し、そのうち1例でADAMTS13遺伝子解析を実施し、異常を同定した。4) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成：後天性TTPに対するリツキシマブに関するCQを決定し、文献検索を実施し、論文の選択を終了した。今後、論文の内容を精査し、推奨を決定する。5) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積：名古屋大学で112例の疾患相談を受け、154検体の溶血試験等の検査を実施した。そのうち17例をaHUSと診断した。6) aHUS診療ガイドの改定：ガイドライン改定委員を組織し、現在までに8回の会議を行った。CQと章立てを確定し、本文の推敲段階に入っている。7) 患者向け動画の作成：前年度に2つの動画を作成し、本年度はTMAとSTEC-HUSの

2つの動画を追加した。

A. 研究目的

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

令和3年度は以下のように1) - 6)について計画し、実施した。7)については当初計画に含まれていなかったが、年度内に追加し、実施した。

- 1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積(松本、宮川)
- 2) TTP前向きコホート(松本)
- 3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析(小亀)
- 4) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成(宮川、松本)
- 5) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積(丸山)
- 6) aHUS診療ガイドの改定(丸山、松本、宮川)
- 7) 患者向け動画の作成(松本、芦田)

(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. 研究結果

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3年度は23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1604例となった(図1)。このうちADAMTS13活性が10%未満でTTPと診断される症例は725例である(表1)。先天性TTPは69例(9.5%)で、後天性TTPが656例である。後天性TTPの中で特発性TTPが437例(66.6%)であり、それ以外は二次性211例(33.5%)であった。二次性で最も多いのが膠原病115例(54.5%)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。

このregistryとは別に「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいて集められている臨床個人査票の開示を厚生労働省から受けて調査している。現在までに2018年と2019年の開示を受けた。この2年間で新規登録症例は132例であり、内訳は先天性4例、後天性原発性94例、後天性二次性33例、不明1例であった。

2) TTP前向きコホート(松本、久保)

上記の奈良医大のレジストリーは後ろ向き研究であり、臨床個人調査票も継続的な観察は難しい。そのため、外部資金を得てTTP前向きコホートを行う計画である。参加施設10施設から30症例を登録してもらい、主治医にWebにて経

過を入力してもらいデータを入力してもらおう計画である。経過観察期間は36か月で、主要評価項目は臓器障害（脳、心臓、腎臓）の出現頻度である。二次的な評価項目として、ADAMTS13活性のインヒビターの急性期と寛解期の比較、血小板数正常化までの日数、血漿交換の回数、入院期間、TTP再燃・再発・死亡の頻度などを検討したいと考えている。

3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

1) で実施している ADAMTS13 解析を通じて TMA 症例を集積し、先天性 TTP 疑い症例に関しては ADAMTS13 遺伝子解析を実施している。令和3年度に先天性 TTP 疑い患者2例のうち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67例の先天性 TTP 疑い患者で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、63例(94.0%)において両アレルの遺伝子変異を同定した。

4) 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。文献検索を実施し、論文

の選択を終了した。

5) 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の技術も継承している。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。名古屋大学で112例の aHUS 疑い症例の相談を受け、154例で溶血試験などの検査を実施し、17例を aHUS と診断した。

6) 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、この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。現在までに8回の会議を実施し、clinical question を含む内容をほぼ確定し、本文の推敲の段階である。

7) TTP/aHUS の患者向け動画の作成

TTP, aHUS の患者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令和2年度に作成した。当初の計画では TMA を総論として解説し、鑑別診断すべ

き疾患として志賀毒素産生性 HUS (STEC-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、TTP と aHUS の 2 疾患に絞った。令和 3 年度にもこの計画を継続し、TMA および STEC-HUS の 2 本の動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。

8) その他

後天性 TTP においてワクチン接種により再発した症例、先天性 TTP においてワクチンにより TTP 発作が起こった症例が海外から報告されたことにより、TTP 患者における COVID-19 ワクチンの副反応について奈良医大 registry の患者においてアンケート調査を行った。

後天性 TTP においてワクチン後に再発を認めた症例は無かった。また、先天性 TTP においてもワクチン後に増悪した症例は無かったが、血漿輸注後のワクチン接種までの期間が重要と考えられた。我々がアンケート調査した先天性 TTP 症例 38 例では、FFP 定期輸注が 24 例で行われ、全例が FFP 輸注後 2 週間以内にワクチン接種を受けていた。海外から報告のあったワクチン後に増悪した症例は、血漿輸注から数週間経過している症例、もともと TTP 発作が時々認められる症例などであった。このことから、先天性 TTP における COVID-19 ワクチン接種で注意すべきこととして、病状の安定した症例で血漿輸注後できるだけ早期にワクチンを接種することを推奨した（論文発表、英文 No14）。

D. 考察

我々のサブグループは、TTP と aHUS の 2 つの指定難病を対象としている。両疾患において 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我々の重要な任務である。TTP については、2017 年にガイドラインを作成し、2020 年に保険診療の拡大に伴う改定を行った。aHUS も 2015 年にガイドラインを作成している。次年度には、CQ を含んだガイドラインを TTP/aHUS とともに完成させる予定である。

奈良医大の TMA registry は、ADAMTS13 検査が保険適用となったことにより激減することが予想された。しかし、この 3 年間は年間 20-30 症例の登録があり、大きな減少は認めない。ただし、診療ガイドラインにより標準的治療法が一般的となり、新たな治療法も登場することから我々に相談する症例は激減することが考えられる。引き続き日本の現状を把握するために、TTP の前向きコホートが重要と考えている。今後、施設を 10 施設程度に絞って、前向きに後天性 TTP 患者を経過観察する前向きコホートを計画している。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。

先天性 TTP の発掘に関しては世界に先駆けて実施してきたことから、現在は年間 1-2 例となり ADAMTS13 遺伝子解析症例が少ない状態が続いている。今後の課題として、現在までに遺伝子異常が明らかになっていない 4 症例の遺伝子異常を明らかにすることである。現在使用している方法では発見できないこと

から、新規の方法を確立することが必要であり、Long-read sequencing を検討している。現在までにこの方法の有用性が確認できたことから、次年度に成果が残せることを期待している。

動画作成に関して、昨年度に TTP と aHUS の 2 本の動画を作成した。当初 4 本の動画を計画していたが、経費及び COVID-19 の流行などの理由により、2 本以外は中止した。本年度は、総論的な TMA、各論の STEC-HUS の残り 2 本を作成し、当初の計画を完成させた。この動画は患者さん向けであり、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副反応について様々な報告がある。我々は TTP 患者においてアンケート調査を行い、大きな副反応は無いことを確認した。ただし、先天性 TTP で FFP の定期輸注を受けている患者では、血漿を投与して 1 週間以内にワクチン接種を受けるべきであると考えている。

E. 結論

TTP, aHUS とともにレジストリー研究はおおむね順調に推移している。また、両疾患のガイドライン作成に向けて CQ の策定や論文検索を行い、令和 4 年度に完成することを目指して順調に進んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1)○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.

2)○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(14):1855-1861, 2021.

3)Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb.* 28(4):404-405, 2021

4)Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, Matsumoto M, Horiuchi H, Yambe T. Hemolysis and von Willebrand Factor Degradation in Mechanical Shuttle Shear Flow Tester. *J Artif Organs.* 24(2):111-119, 2021.

5)○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*. 137(25):3563-3575, 2021.
- 6) ○ Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. 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):444-452, 2021.
- 7) ○ Kayashima M, Sakai K, Harada K, Kanetake J, Kubo M, Hamada E, Hayakawa M, Hatakeyama K, Matsumoto M. Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2021. 114(4):415-423, 2021.
- 8) Hirai H, Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Ueda T, Ogata N. Analysis focusing on plasma von Willebrand factor in pachychoroid neovasculopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 11(1):19987-19987, 2021.
- 9) Ito T, Minamitani T, Hayakawa M, Otsubo R, Akiba H, Tsumoto K, Matsumoto M, Yasui T. Optimization of anti-ADAMTS13 antibodies for the treatment of ADAMTS13-related bleeding disorder in patients receiving circulatory assist device support. *Sci Rep*. 11(1):22341-22341, 2021.
- 10) Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb*. 28(4):404-405, 2021
- 11) Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maegele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S, Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseh TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Responses. *Vox sanguinis*. 2022 (in press)
- 12) Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maegele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S,

- Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseh TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Summary. *Vox sanguinis*. 2022. (in press)
- 13)○ Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. *Int Med*. 61(3):407-412, 2022.
- 14)○Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. *Ann Hematol*. 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
- 15)Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ open*. 12(2):e056922, 2022.
- 16)○Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2022.
- 17)Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*. 2022. (in press) doi.10.1111/jth.15717
- 18)Enomoto M, Takaya H, Namisaki T, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Inoue T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von Willebrand factor antigen to ADAMTS13 activity is a useful biomarker for acute-on-chronic liver failure development and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 52(4):390-400, 2022

- 19) Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, Luque Y, Menne J, Miyakawa Y, Yoon SS, Kavanagh D; 311 Study Group Members. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep.* 2021. 24;6(6):1603-1613.
- 20) Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. *Haematologica.* 107(1):330-333, 2022.
- 21) Yamazaki Y, Eura Y, Kokame K. V-ATPase V0a1 promotes Weibel-Palade body biogenesis through the regulation of membrane fission. *Elife.* 10 e71526, 2021. doi:10.7554/eLife.71526.
- 22) Eura Y, Kokame K. Commonly used anti-von Willebrand factor antibody for multimer analysis cross-reacts with fibronectin, which is difficult to distinguish from von Willebrand factor. *Res Pract Thromb Haemost.* 5(6):e12598, 2021.
- 23) Osada M, Maruyama K, Kokame K, Denda R, Yamazaki K, Kunieda H, Hirao M, Madoiwa S, Okumura N, Murata M, Ikeda Y, Watanabe K, Tsukada Y, Kikuchi T. A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder. *Blood Adv.* 5(19):3830-3838, 2021.
- 24) Watanabe A, Hataida H, Inoue N, Kamon K, Baba K, Sasaki K, Kimura R, Sasaki H, Eura Y, Ni WF, Shibasaki Y, Waguri S, Kokame K, Shiba Y. Arf GTPase-activating proteins SMAP1 and AGFG2 regulate the size of Weibel-Palade bodies and exocytosis of von Willebrand factor. *Biol Open.* 10(9): bio058789, 2021.
- 和文
- 1) 長谷川真弓, 梅木弥生, 松本雅則. いま注目のトピックを掘り下げる 5年ぶりに改定された「輸血療法の実施に関する指針」の変更ポイント *Medical Technology* 49(2):177-181, 2021
- 2) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 白血球減少症、発熱性好中球減少症. *薬局* 72(4):1085-1089, 2021
- 3) 吉井由美, 松本雅則. 【病気とくすり 2021 基礎と実践 Expert's Guide】循環器系の病気とくすり 血液・造血器系疾患 血小板減少性紫斑病. *薬局* 72(4):1080-1084, 2021
- 4) ○酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病

- に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】血栓性血小板減少性紫斑病(指定難病 64). *Thrombosis Medicine* 11(1):12-18, 2021
- 5) ○ 松本雅則. Hemolytic Anemia :Molecular Pathogenesis and New Treatment 血栓性血小板減少性紫斑病の病因と有望な新規治療薬. *臨床血液* 62(5):480-485, 2021
- 6) ○酒井和哉, 松本雅則. 【HLA 関連疾患】HLA と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *臨床免疫・アレルギー科* 75(5):558-564, 2021
- 7) ○酒井和哉, 松本雅則, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善. 日本人における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の疾患感受性 HLA の網羅的解析. *奈良県医師会医学会年報* 34(1):64-70, 2021
- 8) 日笠 聡, 渥美達也, 石黒 精, 金子誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, 藤井輝久, 堀内久徳, 松井太衛, 毛利 博, 森下英理子, 松下 正, 朝比奈俊彦, 天野景裕, 上田恭典, 岡本好司, 小亀浩市, 佐道俊幸, 瀧 正志, 長尾梓, 西尾健治, 西田恭治, 西野正人, 藤村吉博, 松本雅則, 宮川義隆, 八木秀男, 和田英夫. von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会. von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年版 *日本血栓止血学会誌* 32(4):413-481, 2021
- 9) 松本雅則. von Willebrand 病(VWD). *NOVARTIS* 1-4, 2021
- 10) 越智真一, 松本雅則. 播種性血管内凝固. *内科* 129(4):654-657, 2022
- 11) ○梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 清水立矢, 酒井和哉, 早川正樹, 松本雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* 63(1):55-61, 2022
- 12) ○久保政之, 松本雅則. 【救急医もちゃんと知っておきたい 出血性疾患・血小板数低下疾患】血小板数低下を伴う血栓性疾患・病態 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群/非典型溶血性尿毒症症候群. *救急医学* 46(2):151-160, 2022
- 13) ○立俵良崇, 加藤規利, 丸山彰一. 最新ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-' 22 II. 各論 TMA 総合医学社, 2021. 5
- 14) ○加藤規利, 立俵良崇, 丸山彰一. 腎臓医が診る指定難病 遺伝性腎疾患 飛天系溶血性尿毒症症候群(aHUS)/血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *腎と透析* 91(1), 2021. 7

2. 学会発表

- 1) 久保政之, 酒井和哉, 早川正樹, 柏木浩和, 富山佳昭, 松本雅則. 本態性血小板血症(ET)に対する細胞減少療法がVWF マルチマー構造に与える影響. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. Web
- 2) 梶田樹矢, 小川孔幸, 松本 彬, 内藤千晶, 三原正大, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 酒井和哉, 松本雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑

- 病(TTP)症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
- 3) 長谷川真弓, 谷山 歩, 大前和人, 梅木弥生, 早川正樹, 松本雅則. 大量出血時のフィブリノゲン補充目的以外でのクリオプレシピテートの有効性について. 第83回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2021.6. 東京 (Web)
- 4) M. Kubo, H. Kashiwagi, H. Yagi, Y. Seki, A. Hasegawa, H. Tanaka, I. Amano, Y. Tomiyama, M. Matsumoto. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. ISTH 2021 2021.7. フィラデルフィア (Web)
- 5) 酒井和哉, 桑名正隆, 田中秀則, 細道一善, 宮寺浩子, 松本雅則. 日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における疾患感受性HLAアレルの同定及び高親和性ADAMTS13ペプチドのin silico解析. 第29回日本組織適合性学会大会 2021.9. Web
- 6) 松本雅則. 動脈血栓症治療のためのVWFA1ドメインと血小板GP Ib結合を阻害する新規アプタマーの開発. 第83回日本血液学会学術集会 2021.9. Web
- 7) 越智真一, 村松恵理子, 安積秀一, 小林真也, 伊佐敷頌太, 山口智也, 竹本 聖, 中村通孝, 酒井和哉, 久保政之, 松本雅則, 中村文彦, 八木秀男. 妊娠関連の非典型溶血性尿毒症症候群に対してラブリズマブが奏効した一例 (Successful treatment of the patient with pregnancy-associated aHUS by ravulizumab). 第83回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
- 8) 内野かおり, 山田早紀, 中野雄太, 松村沙織, 金杉 丈, 高杉壮一, 中村文乃, 堀尾知弘, 村上五月, 水野昌平, 山本英督, 花村一朗, 酒井和哉, 松本 則, 高見昭良. 再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病患者におけるシクロスポリンの有用性. 第83回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
- 9) 松本雅則. 医療機関から見た日赤のMR活動に期待すること. 第45回日本血液事業学会総会 2021.11. 札幌
- 10) 松本雅則. 造血幹細胞移植後TMAのvon Willebrand因子/ADAMTS13からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)
- 11) 松本雅則. 造血幹細胞移植後TMAのvon Willebrand因子/ADAMTS13からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)
- 12) 松本雅則. 造血幹細胞移植後TMAのvon Willebrand因子/ADAMTS13からの病態解析. 第68回日本臨床検査医学会学術集会 2021.11. 富山 (Web)

- 13) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Handa H, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Ohshima S, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The Efficacy and Safety of Caplacizumab in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): An Open-Label, Phase 2/3 Study. 63rd ASH Annual Meeting and Exposition 2021.12. アトランタ (Web)
- 14) 松本雅則. カプラシズマブ の有効性と安全性. 第16回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2022.2. Web

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移(2021年末まで)

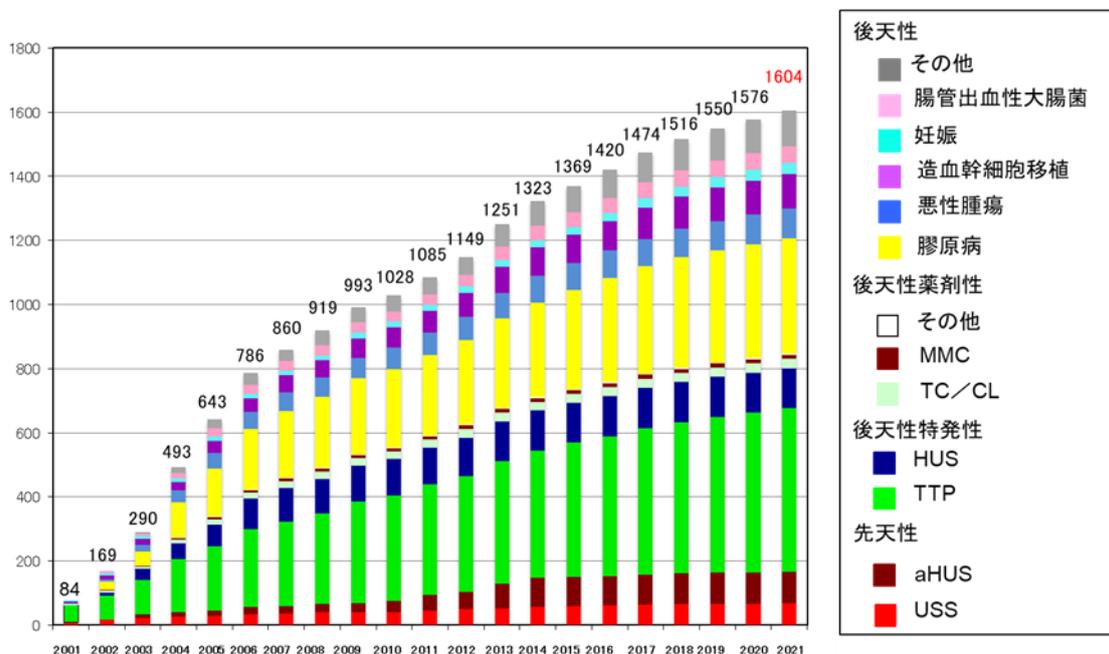


表1 TMA registry (n=1604)
(奈良医大輸血部1998.7-2021.12)

	Congenital TMA (n=164)		Acquired TMA (n=1413)											Total (n=1604)
	USS (n=69)	aHUS (n=97)	Primary (n=623)		Secondary (n=790)									
			TTP (n=510)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/AD (n=358)	Malignancies (n=94)	HSCT (n=107)	Pregnancy (n=34)	STEC-HUS (n=52)	Others (LC, etc) (n=111)	
					TC (n=25)/CL (n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=68)	(n=93)	(n=510)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=358)	(n=94)	(n=107)	(n=34)	(n=52)	(n=111)	(n=1599)
<10	68	0	437	0	24	0	3	115	14	6	10	2	46	725
1年間の増加数	2	0	12	0	0	0	0	3	1	1	0	0	4	23
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	75	25	35	3	8	21	229
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	48	14	23	25	380
≥50	0	65	9	48	1	4	1	54	20	18	7	19	19	265
全体の年間増加数	2	0	12	0	0	0	0	4	2	1	0	0	6	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