

免疫性 TTP 患者における不十分な血漿交換と致死的な転帰との関連

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：久保 政之 奈良県立医科大学 輸血部 診療助教

研究要旨

免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP) は血漿交換の導入によって生存率が大幅に改善したが, 急性期においては依然として約 10~20%と高い死亡率を認める. 本研究は奈良県立医科大学輸血部血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy, TMA) レジストリに登録された iTTP 患者コホートを用いて, 死亡例における患者背景および血漿交換を主とした治療状況について検討を行った. 診断基準を満たし, 30 日以上フォローアップ期間を有する iTTP 患者 240 名を対象とし, 生存群 195 名, TTP 関連死亡群 32 名, TTP 以外による死亡群 13 名の 3 群に分けて解析を行った.

TTP 関連死亡群では生存群に比して入院時の LDH, 総ビリルビン, 血清クレアチニン値が有意に高く, TTP 関連死亡と多臓器障害との関連が示唆された. 血漿交換回数の中央値は生存群 10 回, TTP 関連死亡群 2.5 回, TTP 以外による死亡群 5 回であり, TTP 関連死亡群で有意に少なかった. TTP 関連死亡は全例が入院後 30 日以内にみられ, 観察期間中央値は 5 日と早期の死亡が多く認められた. 32 名中 26 名が突然の血圧低下から心肺停止となっており, 剖検が行われた 10 名中 7 名で心臓の細動脈内に血小板血栓による閉塞を認めた. また, 血漿交換回数別に解析を行った結果では, 実施回数が少ない群ほど高い累積死亡率がみられた. その一方で, 20 回以上の血漿交換を要する難治例において死亡例はみられなかった.

TTP 関連死亡群では生存群に比して臓器障害に関連したバイオマーカーが入院時に有意に高値となっており, 微小血栓による強い虚血性臓器障害を反映したものと考えられる. また, 血漿交換実施回数が少ないことは, 高い TTP 関連死亡と関連しており, 不十分な血漿交換が致死的な転帰と強く相関することが示唆された.

A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は ADAMTS13 活性著減によって発症する致死的な疾患である. 先天性は ADAMTS13 遺伝子異常によって (congenital TTP, cTTP), 後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体によって (immune-mediated TTP, iTTP), その活性が低下する. TTP は, 以前は無治療の場合に 90%以上が死亡する極

めて予後不良な疾患であったが, 新鮮凍結血漿を用いた血漿交換が導入されて以降, 80%前後の生存率が得られるようになった. 血漿交換は ADAMTS13 の補充, 抗 ADAMTS13 自己抗体および超高分子量 von Willebrand 因子 (VWF) 重合体の除去といった機序によって有効性を示すものと考えられている. しかし, 急性期においては依然として約 10~20%と高い死

亡率が認められる。今後、さらなる治療成績の向上のためには iTTP 死亡例についての詳細な把握が必要となるが、その検討については世界的にも未だ十分には行われていない。今回、我々は奈良県立医科大学輸血部血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) レジストリに登録された iTTP 患者コホートをを用いて、死亡例における患者背景および血漿交換を主とした治療状況について検討を行った。

B. 研究方法

対象患者

2006 年から 2020 年までの期間に奈良県立医大 TMA レジストリに登録された TMA 患者 913 名の中で、血小板数 10 万/ μ l 未満で、ADAMTS13 活性 10%未満かつインヒビター陽性が確認された TTP 患者 334 名を抽出した。そこからさらに、①死亡例を除き、30 日以上観察データが得られていない患者、②血漿交換の回数が不明な患者、③臨床試験に参加した患者を除外した 240 名を対象とし、生存者群 195 名、TTP 関連死亡群 32 名、TTP 以外による死亡群 13 名の 3 群に大別した。なお、本研究においては原発性 iTTP だけでなく、二次性 iTTP も対象とした。

また、iTTP 死亡例に関しては死亡時の詳細な情報を抽出するとともに、剖検例では病理解剖所見に関するデータを収集した。

統計解析

本研究において、群間の名義変数の解析には Fisher の正確検定を用いた。ま

た、3 群間の連続変数の比較には Kruskal-Wallis 検定を用い、Bonferroni 法による多重比較を行った。TTP 関連累積死亡率の解析には Gray の検定を用いた。すべての検定は両側検定とし、 P 値 <0.05 を、統計学的に有意差を認めるものと判定した。すべての統計解析には EZR ソフトウェアを使用した。

C. 研究結果

生存者群と非生存者群の臨床パラメーターの比較

生存者群、TTP 関連死亡群、TTP 以外による死亡群の 3 群間の患者背景、検査データ、治療の比較を表 1 に示す。発症年齢は生存者群において低い傾向がみられた。入院時の血液検査データに関しては、血小板数とヘモグロビンは 3 群間で有意差がみられなかったが、LDH、総ビリルビン、血清クレアチニン、および D-ダイマーについては、TTP 関連死亡群では生存群よりも有意に高く、TTP 関連死亡と臓器障害との関連が示唆された。ADAMTS13 活性は 3 群でいずれも中央値 0.5%未満と著減しており、インヒビター力価についても差はみられなかった。

血漿交換は生存者群では 183 名 (93.8%)、TTP 関連死亡群で 24 名 (75%)、TTP 以外の死因群で 10 名 (76.9%) において実施され、生存群において実施割合が高い結果が得られた。血漿交換回数については生存者群では中央値 10 回であった一方で、TTP 関連死亡群では 2.5 回と有意に少ない傾向が

みられた。副腎皮質ステロイドおよびリツキシマブを使用した患者の割合は、ともに TTP 関連死亡群に比して生存者群で高かった。また、入院時からの観察期間は TTP 関連死亡群では中央値 5 日と短く、早期の死亡が多く認められた。

TTP 関連死亡群の患者の特徴

TTP 関連死亡群全 32 名を詳細に検討したところ、全例が 30 日以内に死亡しており、中でも 25 名が入院後 10 日以内の入院後早期に死亡していた。さらに、7 名は受診当日に死亡しており、そのうちの 6 名は来院後に突然の血圧低下から心肺停止に陥り、1 例は来院時点で既に心肺停止の状態であった。このような急激な血圧低下から心肺停止に至る「突然死」といえるような転帰について調べたところ、32 名中 26 名に同様の経過がみられた。

また、32 名中 10 名で剖検が行われ、7 名で心臓の細動脈に血栓による閉塞がみられた。1 例として、救急隊到着時に心肺停止が確認され、医療機関搬送後 3 時間で永眠された 22 歳男性剖検例の冠動脈病理組織診では、HE 染色にて細小動脈の内腔を閉塞する血栓像が認められた。この血栓は免疫染色にて VWF および血小板膜 GP IIb / IIIa が強く染色され、TTP に特徴的な血小板/VWF 血栓であることが確認された。このような血栓による微小血管の閉塞によって、びまん性に心機能障害を生じた結果、突然死につながった可能性が示唆された。また、同様の血栓は心臓の他にも脳、肺、腎などの複数の臓器にも認められた。

TTP 以外による死亡群の特徴

TTP 以外による死亡群 13 名の解析では、7 名が敗血症、4 名が悪性腫瘍によって死亡した。敗血症にて死亡した 7 名中 4 名が入院後 100 日未満で死亡していた。そのうちの 3 名は 80 歳代と高齢であり、ステロイド療法による易感染性が影響した可能性が考えられる。1 名は 66 歳と比較的若年であったが、難治性 iTTP のため、ステロイドに加えてリツキシマブによる治療が行われていた。悪性腫瘍によって死亡した 4 名はいずれも、70 歳代であり、iTTP 発症から 2 年以上が経過していた。

血漿交換回数と予後との関連

生存者群、TTP 関連死亡群、TTP 以外による死亡群 3 群の血漿交換回数を詳細に解析した結果、血漿交換回数は TTP 関連死亡群において他の群に比して少なく、32 名中 22 名が血漿交換 5 回未満にとどまった。3 群すべてで血漿交換が 1 回も行われなかった患者を認めたが、TTP 関連死亡群において血漿交換が実施されなかった 8 名に関しては、高齢などの原因によって全身状態が悪く、血漿交換を断念された例や来院当日に死亡した重症例が含まれていた。一方、生存者群では、14 名が血漿交換を受けなかったが、これらの患者ではステロイドや新鮮凍結血漿の輸注のみで寛解に至っていた。

また、全患者および血漿交換回数別の 1 年間の TTP 関連累積死亡率を図 1 に示す。上述の通り、全患者 240 名のうち 32 名 (13.3%) に TTP 関連死亡がみられ、そ

れらはすべて入院後 30 日以内に認められた。血漿交換回数別では、回数が少ない群ほど高い累積死亡率が認められており、不十分な血漿交換は致死的な転帰と関連することが示唆された。その一方で、血漿交換を 20 回以上要するような難治例といえる症例においては、死亡はみられなかった。

D. 考察

本研究を通して、iTTP 死亡例の詳細な検討を行った。TTP 関連死亡群では、他の 2 群（生存者群、TTP 以外による死亡群）と比較して、入院時の LDH、血清クレアチニン値が有意に高値であり、これは微小血栓形成の結果生じた、虚血による臓器障害を反映していることが示唆された。また、TTP 関連死亡は入院後中央値 5 日と早期にみられており、全例が入院後 30 日以内に認められた。

TTP 関連死亡群において、剖検が行われた 10 名のうち 7 名で、心臓の微小血管に血小板/VWF を主体とした血栓による閉塞が確認され、それに伴う心機能障害から死亡に至った可能性が示唆された。

また、血漿交換回数と TTP 関連死亡との相関についての解析の結果、血漿交換回数が少ないことは、高い TTP 関連死亡率と関連していた。このような症例では、寛解に至るまでの十分な回数の血漿交換および免疫抑制療法を受けることができずに致死的な転帰をたどったものと考えられた。早期の致死的な血栓症を抑制する治療戦略が必要と考えられ、その一つとして抗 VWF 抗体である新規治

療薬カプラシズマブの導入が期待される。

E. 結論

血漿交換実施回数が少ないことは、高い TTP 関連死亡と関連しており、不十分な血漿交換が致死的な転帰と強く関連する。

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, Górská-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. doi.10.1111/bjh.17560
- 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. *International Journal of Hematology*. 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, Apelseth TO,

- Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Responses. Vox sanguinis.
- 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.
- 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. Journal of thrombosis and

- haemostasis. 2022.
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.
- 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). *Thromb Med* 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 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

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, 小林宜彦, 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. The ISTH 2021 Congress 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 アリ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 reatment 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, 松本雅則, 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) 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 年 12
月 アトランタ (Web)
- 12) 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 年 2 月 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

表1. 生存者群と非生存者群の臨床パラメーターの比較

	Survivor (n = 195)	TTP-related death (n = 32)	Other cause of death (n = 13)	p value
Age (years)	54 (37.5–67)	64.5 (49–74)	77 (69–81)	<0.001
Sex (Female/Male)	117/78	18/14	4/9	0.12
Blood testing on admission				
Platelet counts (10 ⁹ /L)	10 (7–15)	11 (7–16)	9 (8–12)	0.63
Hemoglobin (g/dL)	7.7 (6.5–9.2)	8.0 (7.1–9.2)	7.8 (7.3–9.9)	0.51
LDH (U/mL)	975 (695–1326)	1637 (1003–2637)	958.5 (742–1132)	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	2.8 (2.2–4.33)	4.23 (2.65–5.85)	2.6 (2.1–2.9)	0.014
Serum creatinine (mg/dL)	0.86 (0.66–1.13)	1.285 (0.90–1.735)	1.06 (0.74–1.47)	<0.001
D-dimer (μg/mL)	3.77 (1.52–6.3)	9.2 (5.4–13.5)	7.6 (4.25–9.5)	<0.001
ADAMTS13 activity (%)	<0.5 (<0.5–<0.5)	<0.5 (<0.5–<0.5)	<0.5 (<0.5–<0.5)	0.50
ADAMTS13 inhibitor (BU/mL)	2.7 (1.5–5.4)	3.25 (1.85–5.5)	3.3 (1.3–4.2)	0.62
Treatment				
PEX (number of patients)	183 (93.8%)	24 (75.0%)	10 (76.9%)	0.001
PEX (number of times)	10 (5–16)	2.5 (0.75–7.25)	5 (3–17)	<0.001
Corticosteroids (number of patients)	188 (96.4%)	20 (62.5%)	12 (92.3%)	<0.001
Rituximab (number of patients)	79 (40.5%)	5 (15.6%)	4 (30.8%)	0.019
Follow-up duration (days)	770 (241–1810)	5 (2.75–10)	719 (61–933)	<0.001

Data are reported as median (25–75%)

LDH lactate dehydrogenase, BU Bethesda Unit, PEX plasma exchange

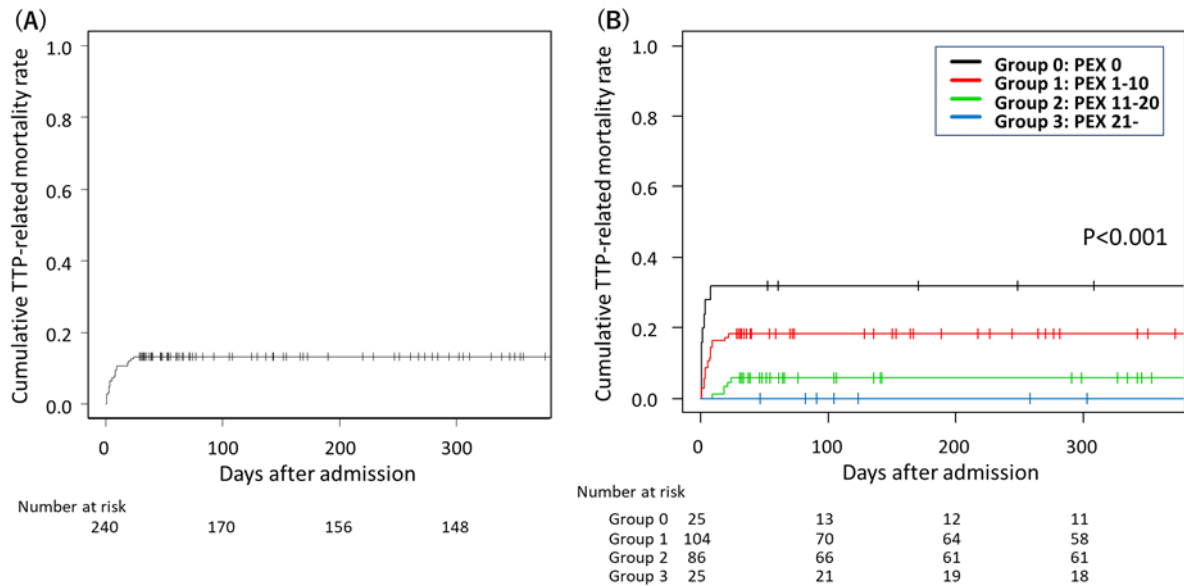


図1. 1年間のTTP関連累積死亡率

(A) 全患者、iTTP患者全240名のうち32名 (13.3%) にTTP関連死亡がみられ、すべて入院後30日以内に認められた。(B) 血漿交換回数別。回数が少ない群ほど高い累積死亡率が認められた。その一方で、血漿交換を20回以上要する症例においては、死亡はみられなかった。