

TTP/aHUS グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

宮川 義隆 埼玉医科大学血液内科 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

小川 孔幸 群馬大学

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4年度は以下の1) -5) について計画し、実施した。6) については当初計画に含まれていなかったが、年度内に急遽実現した。1) TMAにおけるADAMTS13解析（遺伝子解析を含む）・TTP症例の集積：奈良県立医科大学輸血部でADAMTS13活性とインヒビター検査を行い、TMA症例の集積を継続し、患者数は1635例となった。そのうち、本年度は先天性TTP 1例においてADAMTS13遺伝子解析を実施した。2) TTP前向きコホート：11施設で後天性TTP症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Webでの症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始している。3) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成：リツキシマブに関するCQに関する文献検索を行い、令和4年11月に保険収載されたカブラシズマブを追加したTTP診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会の査読後、臨床血液に受理された。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でaHUS疑い症例において、ヒ

ツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積した。5) aHUS 診療ガイドの改定：aHUS 診療ガイド 2022 を作成するため、改訂委員会を 11 回実施し、パブリックオピニオンを募集し、ほぼ完成した。6) 先天性 TTP 公開講演会：令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、患者ご本人の経験をお聞きし、活発な討議を行った。

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

令和 4 年度は以下のように 1) -5) について計画し、実施した。6) については当初計画に含まれていなかったが、年度内に急遽実現した。

- 1) TMA における ADAMTS13 解析(遺伝子解析を含む)・TTP 症例の集積(松本、小亀)
- 2) TTP 前向きコホート(松本、宮川、上田、小川、日笠、八木)
- 3) Clinical question(CQ)に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成(宮川、松本、小亀、上田、小川、日笠、藤村、宮田、八木、和田)
- 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積(丸山)
- 5) aHUS 診療ガイドの改定(丸山、松本、宮川、芦田、池田、伊藤、加藤、香美、南学)
- 6) 先天性 TTP 公開講演会(松本)

(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 における ADAMTS13 解析(遺伝子解析を含む)・TTP 症例の集積

奈良県立医科大学輸血部では全国の医療機関からの依頼に応じ、ADAMTS13 活性とインヒビター検査を行い、TMA 症例の集積を継続している。1998 年から検査を開始し、2022 年 12 月末までに TMA 症例数は 1635 例となった。この 1 年間の増加数は 31 例であった。図 1 に 2001 年からの症例数の推移を示す。

このうち ADAMTS13 活性が 10%未満の TTP と診断される症例は 749 例で、この 1 年間の増加数は 24 例であった。詳細を表 2 に示す。TTP のうち先天性 TTP は 1 例増加した。2022 年に増加した後天性のうち、基礎疾患を認めない特発性が 15 例あり、基礎疾患のある二次性が 8 例であった。後天性二次性 TTP で最も症例数が増加したのが膠原病に合併したものであり、6 例であった。

令和 4 年度に ADAMTS13 遺伝子解析を実施した症例は 1 例であり、複合ヘテロ接合体異常を同定した。現在までに先天

性 TTP 70 症例のうち 68 例で ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、64 例 (94.1%) において責任遺伝子変異を同定した。

2) TTP 前向きコホート

前記の TMA registry は短期間の経過しか観察できていない症例が多く、長期の予後、特に臓器障害を日本人で確認する計画を立てた。日本全国の 11 施設で後天性 TTP 症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を 3 年にわたり調査する研究を開始した。Web での症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始し、令和 5 年 3 月まで 3 例の症例が登録された。

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

この班での TTP ガイドライン作成は、2017 年に TTP 診療ガイド 2017 として作成し、発表した。その後、血漿交換の回数の撤廃、リツキシマブの保険適応拡大、ADAMTS13 活性の保険適用などを追加して、TTP 診療ガイド 2020 を発表した。今回、TTP 診療ガイド 2023 案を作成し、日本血液学会診療委員会の査読を受け、臨床血液に受理され、in press の状態である (添付書類 1)。今回のガイドラインの大きな変更点は 3 つあり、リツキシマブに関する CQ に対する文献検索を行い、推奨文を追加したこと、令和 4 年 11 月に保険収載されたカブラシズマブの記載を追加したこと、ADAMTS13 活性著減を予測するスコアリングシステムとして French score と PLASMIC score を紹介したこと、である。

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で aHUS 疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積している。これは当初奈良医大で TMA registry と並行して行ってきたが、aHUS registry として分離し、東京大学腎臓内分泌内科に移転した後、現在は名古屋大学腎臓内科で実施している。名古屋大学に移転以降、現在までに 177 例の疾患相談を受け 232 検体のヒツジ溶血試験などを施行し、27 例の aHUS を診断した。

5) aHUS 診療ガイドの改定

2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会が aHUS 診断基準を作成し、2015 年に aHUS 診療ガイド 2015 年を発表している。この診療ガイドを改訂するために日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会から委員を選出し、改訂委員会が組織された。計 11 回の改訂会議を実施し、aHUS 診療ガイド 2023 案を完成させた。パブリックコメントを募集し、最終版がほぼ完成した。

6) 先天性 TTP 公開講演会

令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、活発な討議を行った。先天性 TTP 患者会 (<https://cttpjapan2020.wixsite.com/adamts13>) は、2020 年 6 月に設立され、患者および家族が参加して活動してきた。設立当初から我々の医師グループとも密接に連携し、今年度初めて合同で公開講演会を Webinar で開催した。添付 2 にプログラムを示すが、患者や家族が実名で自分の経験を発表して下さり、有意義な議論ができた。

D. 考察

我々が継続して実施している TMA registry, aHUS registry とも症例数は順調に伸びており、早期診断や日本の現状を把握することに関して重要な役割を果たしている。ただ、長期予後を観察することに関しては十分な役割を果たせていなかった。そのため、2) のような前向きに観察するコホート研究を開始した。3年間で30例の後天性 TTP の登録を計画しており、ヒストリカルコントロールとして参加施設で過去に経験した症例を50例登録する予定である。前向き研究のために Web でデータ入力できるシステムを立ち上げる必要があり、企業からの支援を受けた。この研究が開始されたほぼ同じ時期に、カプラシズマブという新規治療薬が使用可能となり、この薬剤の効果を検証することが期待できる。カプラシズマブは欧米では3年前から使用されている薬剤であり、優れた効果が報告されているが、アジア人での効果を我が国のデータで初めて観察できるものと考えている。

先天性 TTP の遺伝子解析に関して、我々の registry に登録されている70例のうち、68例(60家系)で遺伝子解析を実施した。そのうち64症例(94.1%)に、複合ヘテロ接合性(53症例)あるいはホモ接合性(11症例)の責任遺伝子変異を同定した。ただし、解析した68症例のうち4症例に責任遺伝子変異を発見できてい

ない。これらの4症例の異常を発見するため、長鎖 PCR を用いたロングリードシーケンシングによる解析で遺伝子変異の発見を試みている。

本研究班の大きな責務として、診療ガイドラインの作成がある。TTP/aHUS サブグループが担当している TTP、aHUS の2疾患において、計画通りにガイドラインを完成することができた。どちらも少ないながらも CQ を取り入れたガイドラインとなっている。TTP においてはリツキシマブ、aHUS においてはエクリズマブ・ラブリズマブという抗体治療薬に関する CQ であり、臨床現場で有用な情報となると考えられる。TTP においては、カプラシズマブという海外で優れた効果が報告されている抗体薬が2022年末から日本国内でも使用可能となった。今後カプラシズマブでの CQ を立てて、国内の文献を含めたエビデンスをガイドラインに含めることを計画している。

E. 結論

当初計画した患者集積、ガイドライン作成に加えて、患者会活動の支援など本年度当初計画以上の成果を達成することができた。さらなる活動により、TTP, aHUS 患者の予後の改善を図りたいと考えている。

図1 TMA registryの症例数の推移(2022年末まで)

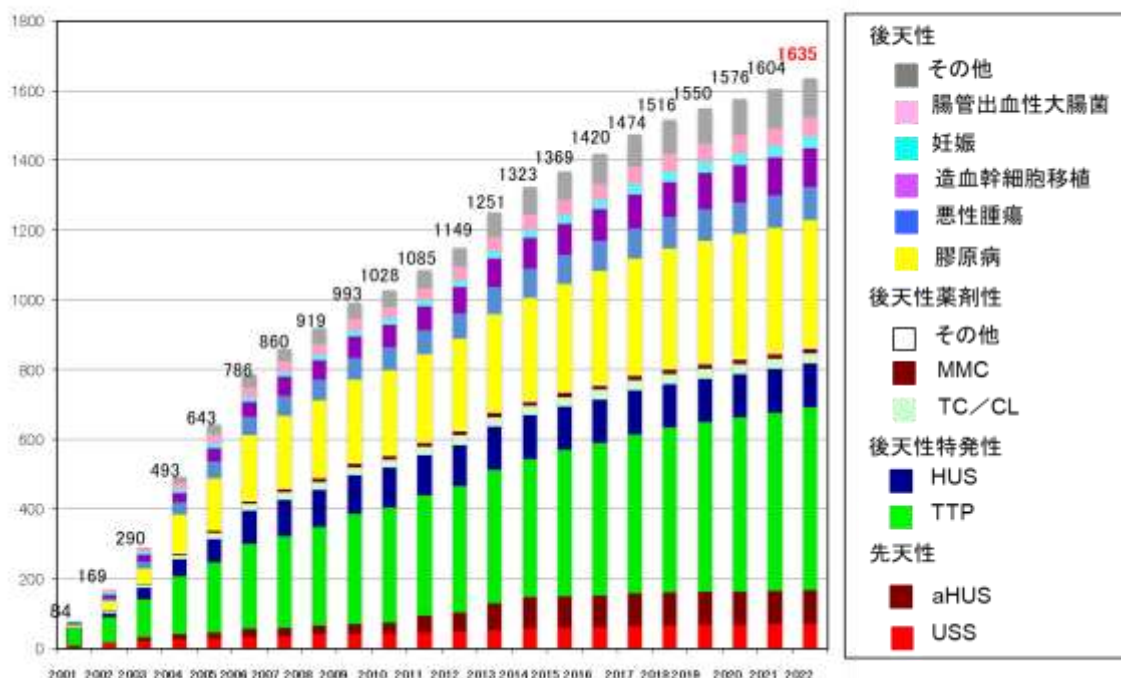


表1 TMA registry (n=1635)
(1998. 7-2022. 12)

	Congenital TMAs (n=167)		Acquired TMAs (n=1453)											Total (n=1635)
	USS (n=70)	aHUS (n=97)	Primary (n=850)		Secondary (n=818)									
			TTP (n=525)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/AD (n=365)	Malignancies (n=95)	HSCT (n=110)	Pregnancy (n=35)	STEC-HUS (n=54)	Others (LC, etc) (n=112)	
				TC(n=25)/CL(n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)								
ADAMTS13:AC (%)	(n=69)	(n=93)	(n=525)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=365)	(n=95)	(n=110)	(n=35)	(n=54)	(n=112)	(n=1630)
<10	69	0	452	0	24	0	3	121	15	6	11	2	46	749
1年間の増加数	1	0	15	0	0	0	0	6	1	0	1	0	0	24
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	76	25	36	3	8	21	231
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	50	14	25	25	384
≥50	0	65	9	48	1	4	1	54	20	18	7	19	20	266
全体の年間増加数	1	0	15	0	0	0	0	7	1	3	1	2	1	31

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

G. 研究発表

論文発表

英文

1. 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. *Internal medicine*. 61(3)407-412, 2022. doi.10.2169/internalmedicine.8568-21
2. 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. *Annals of hematology*. 101(5)1115-1117, 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
3. 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. *International journal of hematology*. 116(2)295-301, 2022. doi.10.1007/s12185-022-03319-7
4. Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzinger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K. Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 101962-101962, 2022. doi.10.1016/j.jbc.2022.101962
5. Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, Matsumoto M, Ochiai H. Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. *Renal Replacement Therapy*. 8(1) 2022. doi.10.1186/s41100-022-00396-6
6. Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, Matsumoto M, Sonoki T. Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Hematology reports*.

- 14(2)203-209, 2022.
doi.10.3390/hematolrep14020027
7. Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, Matsumoto M, Arakawa H, Takizawa T. Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 10 931669-931669, 2022. doi.10.3389/fped.2022.931669
 8. Sakai K, Matsumoto M, Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
 9. Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultz NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, Matsumoto M, Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 6(7) e12814, 2022. doi.10.1002/rth2.12814
 10. Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Annals of Blood*. 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. 山田 真也, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性 TTP) *臨床検査* 66(9) 1048-1055, 2022
 13. 久保 政之, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 *血液疾患診療ハンドブック* 173-178, 2022
 14. 濱田 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. 遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群) 別冊日本臨牀腎臓症候群 (第3版) II 16-20, 2022
 15. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol*. 117:366-377, 2022 Epub
 16. 宮川義隆, 後天性血栓性血小板減少性紫斑病: リツキシマブを使用した症

- 例, Land mark in thrombosis and hemostasis 2022, 126-127, 2022
17. 宮川義隆, 妊娠関連 TMA (HELLP 症候群を含む) のコントロール, 血液内科, 85:191-194, 2022
 18. 宮川義隆, 後天性 TTP の治療, 日本血栓止血学会誌, 33:414-420, 2022
 19. 宮川義隆, カプラシズマブ: 後天性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換は不要になるか?, 日本血栓止血学会誌, 33:583-582. 2022
 20. 宮川義隆, 特発性血小板減少性紫斑病と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ, リウマチ科, 68:526-529, 2022
 21. Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023;Mar6: 1-4.
 22. 立柰良崇、加藤規利、丸山彰一: TMA: 最新診療ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-'22 総合医学社
- 影響 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
3. 松本 雅則 ADAMTS13 の VWF 過剰切断による後天性 von Willebrand 症候群の治療法開発 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
 4. Masanori Matsumoto Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy with special reference to thrombotic thrombocytopenic purpura 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
 5. 松本 雅則 実臨床で鑑別に苦慮する TMA—妊娠関連 TMA と aHUS—第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/25
 6. Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Kenki Saito, Masaki Hayakawa, Hidesaku Asakura, Masanori Matsumoto. Differential Diagnosis Distinguishing Immune TTP from Septic DIC Using Plasma Levels of Haptoglobin and Factor XIII Activity. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
 7. Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. ADAMTS13 Conformation and Immunoprofiles in Japanese Patients with Immune-

学会発表

1. 樋口 (江浦) 由佳, 松本 雅則, 小亀浩市 ロングリードシーケエンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
2. 濱田 恵理子, 山田 真也, 酒井 和哉, 久保 政之, 早川 正樹, 松本 雅則 新型コロナウイルスワクチンによる血栓性血小板減少性紫斑病患者への

- Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
8. Erika Tarasco, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul Knöbl, Ingrid Hrachovinova, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne Sophie Von Krogh, Bernhard Lammle, Johanna A. Kremer Hovinga Strebel. Neonatal Exchange Transfusion: When Should We Think about Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)? 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
9. 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者に対するエクリズマブ市販後調査の解析：第 65 回日本腎臓学会学術総会、2022/6/10, 神戸市
10. 田崎優子, 辻本弘, 横山忠史, 日高義彦, 加藤規利, 丸山彰一, 井上徳光, 和田泰三. CFH/CFHR1 hybrid 遺伝子と CFHR3, 1, 4, 2 の重複を認めた非典型溶血性尿毒症症候群の 1 家系 小児腎臓病学会 2022/6 大阪
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし