

病態生理に基づいた iTTP と DIC の鑑別 -ハプトグロビンと第 XIII 因子活性の有用性-

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

研究協力者：山田真也 奈良県立医科大学輸血部、金沢大学附属病院血液内科

研究要旨

免疫性血小板減少性紫斑病 (iTTP) と敗血症性播種性血管内凝固症候群 (DIC) は、いずれも血小板を消費する微小血管血栓によって発症し、生命を脅かす疾患であるため早急に治療介入が必要である。iTTP と敗血症性 DIC の鑑別には ADAMTS13 活性の測定が重要であるが、実臨床で迅速に結果を得ることは困難であり、その他の臨床所見から治療介入を検討することになる。そこで我々は、この 2 疾患を鑑別する所見として、ハプトグロビンと第 XIII 因子 (FXIII) 活性を検討した。ハプトグロビンの中央値は iTTP 群 0.39 mg/dL (0.18-0.76 mg/dL)、敗血症性 DIC 群 54.20 mg/dL (0.63-143.90 mg/dL) であった。血漿 FXIII 活性の中央値は iTTP 群 91.3% (80.4-115.0%)、敗血症性 DIC 群 36.3% (14.7-61.9%) であった。2 項目とも有意な差 ($p < 0.01$) を認めたと、さらに感度、特異度を高めるために 2 項目からなる、TTP/DIC index を考案した。TTP/DIC index は、ハプトグロビン (mg/dL) - 第 XIII 因子活性 (%) の計算式で求め、index が 60 以上で、laboratory TTP、60 未満で laboratory DIC と定義した。TTP/DIC index の感度と特異度はそれぞれ 94.3% と 86.7% であり、iTTP と DIC の鑑別に非常に有用な指標であると考えられる。

A. 研究目的

免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (iTTP) と敗血症性播種性血管内凝固 (DIC) はいずれも消費性血小板減少を生じる血栓性疾患であり、迅速な診断・治療介入がなされなければ致命的となりうる。実臨床において、患者の病歴や一般的な血算・生化学・凝固検査のみでは iTTP と DIC の鑑別に苦慮する事例が少なくない。これまで、iTTP ではハプトグロビンが著減すること、DIC では血液凝

固第 XIII 因子活性が著減することが報告されているが、DIC におけるハプトグロビン値、iTTP における第 XIII 因子活性を検討した報告は存在しない。iTTP と DIC におけるハプトグロビン・第 XIII 因子活性を測定し、これらのマーカーが両疾患の鑑別に有用であるかを検討した。

B. 研究方法

奈良県立医科大学輸血部 TMA Registry の iTTP 35 症例、敗血症性 DIC

30 症例における患者背景、血算・生化学検査、凝固・線溶マーカー(血小板数、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性、TAT、PIC)を臨床データから収集した。ハプトグロビンと第 XIII 因子活性はそれぞれ ELISA キット (DPHAGO, R&D systems, Inc., Minneapolis, USA)、全自動血液凝固測定装置 (CN-3000, Sysmex, Kobe, Japan)、ベリクローム FXIII® (Sysmex, Kobe, Japan) を用いて測定した。

C. 研究結果

凝固線溶マーカーにおいて、有意差を認めたものは、血小板数、PT-INR、APTT、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性であった。

Figure 1 に示すように、ハプトグロビンの中央値は iTTP 群 0.39 mg/dL (0.18-0.76 mg/dL)、敗血症性 DIC 群 54.20 mg/dL (0.63-143.90 mg/dL) であった。血漿 FXIII 活性の中央値は iTTP 群 91.3% (80.4-115.0%)、敗血症性 DIC 群 36.3% (14.7-61.9%) であった。ROC 解析でハプトグロビンのカットオフ値は 2.868 mg/dL、AUC は 0.832 (0.727-0.938) であった。FXIII 活性のカットオフ値は 76.0%、AUC は 0.931 (0.873-0.989) であった (Figure 2)。

さらに感度、特異度を高めるために TTP と DIC の鑑別指標を以下のように設定した。

TTP/DIC index = FXIII 活性 (%) -
ハプトグロビン (mg/dL)

TTP/DIC index の中央値は、iTTP 群で 90.8 (80.2-114.0)、DIC 群で -1.834 (-

94.9-36.7) であった。TTP/DIC index のカットオフ値は 60 (60 以上 : Laboratory TTP、60 未満 : Laboratory DIC)、AUC は 0.968 であった。TTP/DIC index の感度・特異度はそれぞれ 94.3%、86.7% であった。 (Figure 3)

D. 考察

これまでの TTP と DIC の鑑別について着目した論文では、PT-INR、APTT、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性に有意な差を認めていた。我々の検討でも、凝固線溶マーカーに関しては同様の傾向を認めた。しかし、これらのマーカーは内服薬やその他の併存疾患・病態により容易に変動しうるため、実臨床で使用する上では困難な場合がある。

これまで、TTP ではハプトグロビンが低下することはよく知られていたが、DIC におけるハプトグロビンについては検討されてこなかった。ELISA 法での測定により、カットオフ値は 2.868 mg/dL となった。病院内や外注検査で行われるハプトグロビンの測定は全自動の測定装置が用いられ、測定下限は 2-10 mg/dL 程度に設定されている。検量線を少なくとも 2 mg/dL 程度まで作成することにより、全自動で迅速にハプトグロビン値を測定し、TTP と DIC の鑑別に役立てることができる。

第 XIII 因子活性について、DIC で低下を認めるとする報告が数件なされている。一方で、iTTP における XIII 因子活性を検討した報告は皆無である。DIC における第 XIII 因子活性低下の理由として、DIC の本態である著しい持続的か

つ全身的な凝固の活性化により、フィブリン血栓が過剰に生成され、その安定化に用いられることで消耗性に低下するからではないかと考えられる。

TTP は細動脈から毛細血管にかけて、血小板血栓を形成する。一方で、DIC では毛細血管から細静脈にかけてフィブリン血栓を形成する。血流の早い部位での血栓形成により溶血が強く生じる TTP ではハプトグロビンが著減し、血流の遅い部位で血栓形成を生じる DIC では溶血の程度が軽く、ハプトグロビンは軽度の低下から正常値になったものと考えられる。また、TTP での血小板の活性化と DIC での凝固系の活性化かという、血栓形成における主役の違いが、第 XIII 因子活性の動態に影響を及ぼしたものと考えられる。

第 XIII 因子活性は、多くの施設では外注検査となっているが、全自動凝固測定装置で使用可能な試薬も存在し、数十分のうちに結果を得ることができる。つまり、第 XIII 因子活性も院内測定の体制さえ整えれば、臨床現場において TTP と DIC の鑑別に有用な指標と考えられる。

以上の結果より、iTTP 群では第 XIII 因子は正常かつハプトグロビンは著減しており、両者を引き算することで、TTP/DIC index は中央値 90.8 となった。DIC 群では、第 XIII 因子は低下し、ハプトグロビンは軽度低下～正常値にとどまることにより、TTP/DIC index は中央値 -1.834 という結果が得られた。TTP/DIC index による感度・特異度は 94.3%、86.7%と極めて高いものであった。

我々が開発した TTP/DIC index には以下の利点がある。

- ・非常に高い感度・特異度を有すること。これまで発表されている French score や PLASMIC score に勝るとも劣らない感度・特異度を有している。

- ・測定項目が 2 項目のみでシンプルであり、その測定結果を単純に引き算するのみで index を計算することができる点で簡便性に優れている。

- ・特殊な検査項目を用いておらず、全自動測定装置で測定可能な試薬が存在する項目のみで index を求めることができる。そのため、検体提出から数十分のうちに、少なくとも当日中には結果を判断し、治療介入につなげることができる。

ただし、問題点として、以下のものが考えられる。

- ・今回、DIC 群の症例はいずれも敗血症を基礎疾患としたものである。敗血症では一般的に線溶抑制型 DIC の病型をとるが、急性前骨髄球性白血病や大動脈瘤などでみられるような線溶亢進型 DIC における検討がなされていない。

- ・ハプトグロビンや第 XIII 因子活性の測定は技術的には全自動測定装置を用いて行うことができるが、多くの医療機関でその院内検査が採用されていない点。

- ・バリデーションコホートが実施できていない。

今後の展望として以下の点が挙げられる。

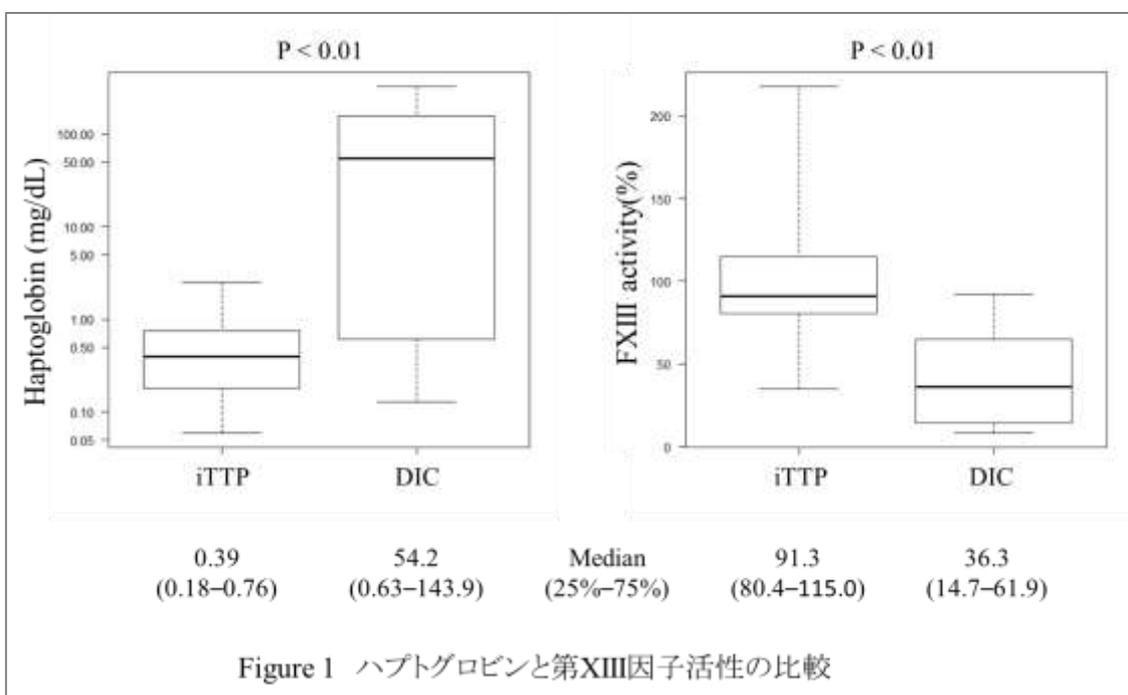
- ・TTP と DIC の鑑別のためには、やはり ADAMTS13 活性が最も重要であり、

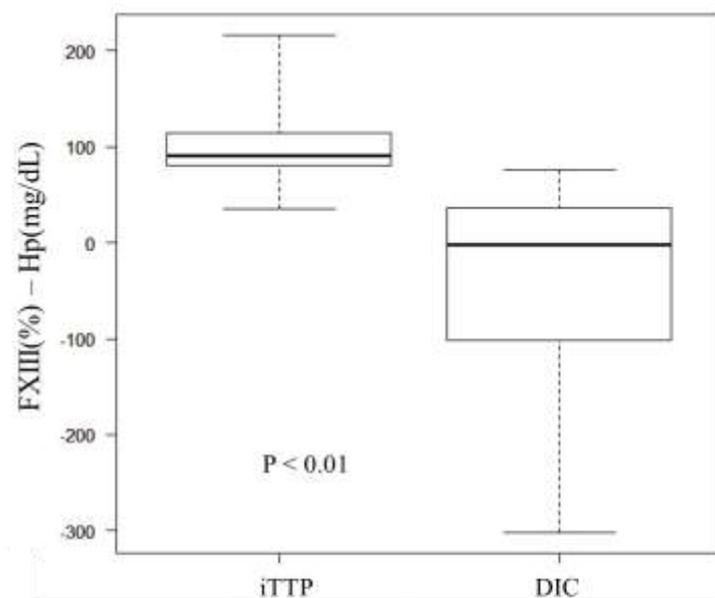
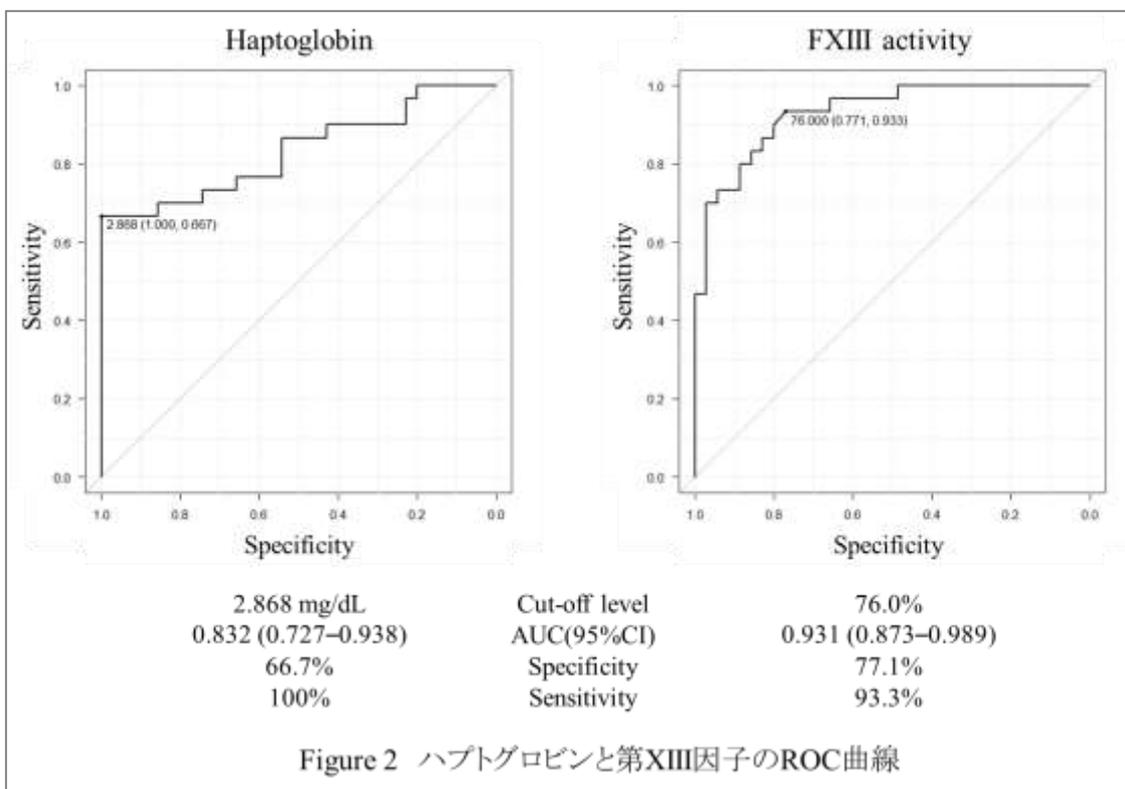
ADAMTS13 活性を迅速に測定する試薬・機器が開発が重要である。

・他の病型の DIC や、TTP 以外の TMA (aHUS や STEC-HUS、TA-TMA など) においても第 XIII 因子やハプトグロビンを検討する必要がある。

E. 結論

ハプトグロビンと FXIII 因子活性からなる TTP/DIC index は iTTP と敗血症性 DIC の鑑別に有用であった。さらなる検証作業が必要であり、今後は TTP 以外の TMA や敗血症以外の DIC (造血器腫瘍や大動脈瘤など) でも検討を行う予定である。





| FXIII(%) - Hp(mg/dL) (TTP/DIC index) | iTTP | DIC | total |
|---|------|-----|-------|
| ≥ 60 | 33 | 4 | 37 |
| < 60 | 2 | 26 | 28 |
| total | 35 | 30 | 65 |

Figure 3 TTP/DIC index

G. 研究発表

1. 論文発表

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 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. **Hepatology Research.** 52 (4) 390-400, 2022. doi.10.1111/hepr.13743

5 Takaya H, Namisaki T, Asada S, Iwai S, Kubo T, Suzuki J, Enomoto M, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. ADAMTS13, VWF, and Endotoxin Are Interrelated and Associated with the Severity of Liver Cirrhosis via Hypercoagulability. **Journal of Clinical Medicine.** 11(7)1835, 2022. doi.10.3390/jcm11071835

6 Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzminger 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

7 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

8 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

9 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

10 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 immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood Adv.** 7(1) 131–140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885

11 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

12 Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. **Annals of Blood.** 2022

13 越智 真一, 松本 雅則. 播種性血管内凝固. 内科 129(4) 654-657, 2022

14 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

15 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

16 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

17 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

18 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

2. 学会発表

1 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 WEB 開催 2022/2/19

2 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

3 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

4 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

5 Masanori Matsumoto iagnosis 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

6 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

7 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

8 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-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9

9 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

3. 一般向け講演会

1. 松本雅則. 先天性 TTP の日本のレジストリ. 先天性 TTP 公開講演会. WEB 開催 2022/7/17

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