

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2023

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「血液凝固異常症等に関する研究班」 TTP グループ

松本雅則	奈良県立医科大学 輸血部・血液内科
宮川義隆	埼玉医科大学 血液内科
小亀浩市	国立循環器病研究センター
上田恭典	倉敷中央病院 血液内科
和田英夫	三重県立総合医療センター
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科
八木秀男	奈良県総合医療センター 血液・腫瘍内科
小川孔幸	群馬大学 血液内科
酒井和哉	奈良県立医科大学 輸血部
宮田敏行	国立循環器病研究センター
森下英理子	金沢大学 病態検査学
藤村吉博	奈良県立医科大学

目次

I ガイドラインの作成方法

II TTP の病態

III ADAMTS13 検査

IV 後天性 TTP

- 1) 歴史的背景
- 2) 後天性 TTP の定義
- 3) 疫学
- 4) 診断
- 5) 鑑別診断
- 6) 治療
 - A 急性期
 - B 難治例、早期再発例
 - C 寛解期
- 7) 重症度分類
- 8) 予後

V 先天性 TTP

- 1) 歴史的背景
- 2) 先天性 TTP の定義
- 3) 疫学
- 4) 診断
- 5) ADAMTS13 遺伝子解析
- 6) 治療
- 7) 重症度分類
- 8) 増悪因子
- 9) 予後

参考資料

利益相反

文献

I ガイドラインの作成方法

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である¹⁾。TTPは、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)と共に、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)に分類される代表的な疾患である。TTPには後天性と先天性(Upshaw-Schulman syndrome: USS)が存在する。以前はTTPに対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的5徴候(血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状)を中心とした臨床所見で診断されていた。しかしその後、血液中の止血因子である von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素 ADAMTS13 の活性著減により TTP が発症することが報告され^{2,3)}、現在では ADAMTS13 活性著減により TTP が診断されるようになった⁴⁾。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により^{5,6)}、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることにより発症する^{2,3)}。

この診療ガイドは「血液凝固異常症等に関する研究班」TTP グループに属する TTP 診療の専門家によるエキスパートコンセンサスとして 2017 年に「TTP 診療ガイド 2017」⁷⁾として作成した。その後、保険診療上での進捗(ADAMTS13 検査の保険適用、血漿交換の回数制限の解除)が認められたので、「TTP 診療ガイド 2020」として部分的に改定した。今回、Minds 方式の診療ガイドラインを目指し、リツキシマブに関するものだけであるが clinical question (CQ)を設定し、エビデンスの収集を行い、推奨を追加した。

TTP は希少疾患であるため多数例での検討は困難であるが、可能な限り科学的根拠に基づいた記述となるよう努めた。また、後天性と先天性 TTP を別項目として記載し、治療法には GRADE システムに従い推奨度(表 1)を付けた。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。さらに、指定難病の TTP の診断基準が ADAMTS13 活性 10%未満となったことより、ADAMTS13 活性非著減例(10%以上)は TTP と診断されなくなった。古典的 5 徴候などで臨床的に TTP が強く疑われるにもかかわらず ADAMTS13 活性が著減していない症例は、現状ではその病態が明らかでないが、TTP と同様に直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

II TTP の病態

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)は、ADAMTS ファミリーで 13 番目に報告された酵素である⁸⁾。ADAMTS13 の基質である VWF は主として血管内皮細胞で

産生されるが、産生直後は非常に大きな分子量の超高分子量 VWF 重合体 (unusually large VWF multimers: UL-VWFM) で、血液中に分泌されると直ちに ADAMTS13 によって切断される¹⁾。VWF の血小板との結合能はその分子量に依存し、大きな分子量の VWF は血小板血栓を作りやすい⁹⁾。また、VWF の血小板血栓形成能はずり応力にも依存し¹⁰⁾、血流の速い動脈や血管径の細い部分で高いずり応力が発生し、VWF が活性化される。ADAMTS13 活性の著減する TTP においては、血管内皮細胞から血液中に分泌された UL-VWFM が ADAMTS13 による切断を受けないために血液中に残存し、高ずり応力の発生する微小血管内で構造変化を受け、血小板と付着しやすくなり血小板血栓を形成する。この血小板血栓が、腎臓や脳などの流入血管に形成されると臓器障害が発症する。

III ADAMTS13 検査

ADAMTS13 活性測定には、当初は全長 VWF を切断させる方法^{11,12)}が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短い VWF 合成基質¹³⁾が用いられるようになった^{14,15)}。これによって、手技が簡便となり数時間で ADAMTS13 活性の結果が得られるようになった。正常血漿の活性を 100% (1 U/mL) とした単位で示される。

ADAMTS13 に対する自己抗体として、*in vitro* で活性を阻害する抗体 (インヒビター) と、ADAMTS13 に結合するが活性は阻害しない抗体 (結合抗体) が知られている¹⁶⁾。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の場合もある¹⁷⁾。ADAMTS13 自己抗体は、日本国内ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を 50% 低下させる力価を 1 Bethesda Unit (BU) と定義する¹⁸⁾。後天性 TTP 症例の多くでインヒビターが検出される^{19,20)}が、1 BU/mL 以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するように ADAMTS13 インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性 TTP である可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

なお、日本国内で ADAMTS13 活性とインヒビター検査は保険適用となっているが、多くの病院では外注検査で対応するため結果を得るまでに 3-5 日程度の時間を要する。TTP 治療を早急に開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想するスコアリングシステムとして、French スコア²¹⁾と PLASMIC スコア²²⁾が用いられている (表 2)²³⁾。2つのスコアリングシステムは TMA が疑われる症例において ADAMTS13 活性著減を予測するものであり、TMA の徴候が無い症例で使用することは意味がない。

IV 後天性 TTP

1) 歴史的背景

1924年に米国の Moschcowitz²⁴⁾により最初の後天性 TTP と考えられる症例が報告されたが、長く病因不明のまま、同様の症例報告のみが続いた。1966年に Amorosi と Ultmann²⁵⁾によりこれらの症例報告に共通して認められる5つの症状が報告され、古典的5徴候と呼ばれるようになった。その後、5徴候の中でも血小板減少と溶血性貧血の2徴候が診断に重要であることが認識されるようになり、この2徴候をもとに診断して血漿交換の有用性が示された²⁶⁾。なお、TTP という病名は、1947年に Singer ら²⁷⁾によって提案されている。

1991年に TTP に対する血漿交換の有用性が示されても、その病因については不明なままであった。1980年代から TTP 患者血漿中に UL-VWFM が存在すること²⁸⁾、TTP 患者の剖検で認める血栓は VWF が豊富な血小板血栓であること²⁹⁾など、VWF の病因への関与が示されていた。1996年に VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性測定法が確立され^{11,12)}、1998年に TTP 患者において ADAMTS13 活性が著減することが報告された^{2,3)}。しかし、従来後天性 TTP と診断されていた症例の中でも ADAMTS13 活性が著減しない症例が存在することから³⁰⁻³²⁾、ADAMTS13 による診断と臨床所見による診断という2つの診断基準が存在する状態が続いた。ADAMTS13 活性著減の程度についても議論があったが、最終的に ADAMTS13 活性 10%未満のみを TTP と診断することで国際的なコンセンサスが得られている³³⁾。

2) 後天性 TTP の定義

ADAMTS13 に対する自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることによって発症する。

3) 疫学

TTP の発症頻度は、臨床所見で診断していた時期では海外から年間 100 万人当たり 4~11 人と報告されていたが^{34,35)}、ADAMTS13 活性が 10%未満で診断した場合の頻度は不明である。ただし、ADAMTS13 活性 5%未満で診断した場合には 100 万人あたり 1.74 人という報告がある³⁴⁾。発症年齢は、ADAMTS13 活性著減で診断した海外の症例では中央値 36~51 歳で、女性の比率は 65%~100%であった^{19,31,36,37)}。ADAMTS13 活性 5%未満の日本の症例では、中央値 54 歳とやや高齢で、女性の比率は 55%とやや低かった²⁰⁾。

4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に ADAMTS13 活性を測定し、10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。活性阻害抗体（インヒビター）が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります、注意を要する。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性 TTP と診断し、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 自己抗体が産生される場合には後天性二次性 TTP と診断する。

TTP を疑う際の古典的 5 徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が 10 万/ μ L 未満が基準とされるが、1-3 万/ μ L の症例が多く、日本人における TTP の集計では中央値は 1 万/ μ L である²⁰⁾。

② 溶血性貧血

細血管障害性溶血性貧血に分類される赤血球の機械的破壊による貧血である。ヘモグロビンは、海外では 8-10 g/dL の症例が多いとされるが³⁸⁾、日本人では中央値 7.3 g/dL とやや低い²⁰⁾。破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。他に赤血球の形態異常がなく、末梢血に 1%以上の破碎赤血球が存在することが TMA の有意な所見とされている³⁹⁾が、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々である。ただし、血清クレアチニンは 2 mg/dL 未満であることが多く²⁰⁾、血液透析を必要とする重症の急性腎不全の場合は HUS が疑われる。

④ 発熱

37°C 以上の微熱から 39°C 台の高熱まで認める。30%程度^{36,37)}から 72%²⁰⁾の症例で認めるとの報告がある。

⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害など、様々な症状が出現する場合がある。症状の改善と増悪、部位が移動するなどのいわゆる動揺性が特徴

であり、血漿交換で劇的に軽快することも多い。日本人の検討では79%の症例で認めているが²⁰⁾、海外では50%程度^{19,31)}の症例にしか認めないとの報告もある。

5) 鑑別診断

ADAMTS13 活性による明確な診断基準が作成されたことにより、鑑別に困ることは少ないと考えられるが、以下のような代表的な鑑別疾患が存在する。また、TMA はその病因により分類されるようになり、現状では表3に示すように臨床診断と対応すると考えられる。

① 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

TTP 症例ではPT、APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP、D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い⁴⁰⁾。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

② 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS)

O157 などの志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*: STEC) 感染による STEC-HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA) などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体などで診断する。STEC-HUS 以外の症例は、非典型 (atypical) HUS (aHUS) と呼ばれていた。最近では、aHUS は H 因子や補体 C3 異常などの補体関連因子異常のみを指すようになっており⁴¹⁾、病因分類では補体介在性 TMA と呼ばれている。

③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癇に伴って、溶血 (hemolysis)、肝逸脱酵素の上昇 (elevated liver - enzymes)、血小板減少 (low platelets) を認める多臓器障害である。診断は、Sibai らの診断基準⁴²⁾によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。ADAMTS13 活性が著減していれば TTP と診断する。

④ Evans 症候群

Evans 症候群は自己免疫性溶血性貧血に免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) を合併する疾患で、直接クームス陽性である。ただし、直接クームス陰性 Evans 症候群も存在するが、このような症例の中から

ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

⑤ 二次性 TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、造血幹細胞移植、腎臓移植などの移植、悪性疾患などに伴って TMA が発症することが報告されている。病因は明らかになっていないが、血管内皮細胞障害が主たる要因であると考えられている。

⑥ その他の TMA

基礎疾患も伴わず、臨床的に TMA であるが ADAMTS13 活性が著減していない TMA が存在する。また、古典的 5 徴候を持つことから以前は TTP と診断されていた症例も含まれる。

6) 治療

後天性 TTP の治療で歴史的に評価が定まっているのは血漿交換である²⁶⁾。血漿交換の開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため⁴³⁾、後天性 TTP を疑った場合には、できるだけ早期に血漿交換を開始することが必要である。ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、その結果を待たずに治療を開始する必要がある。2022 年 9 月に日本でも VWF A1 ドメインに対する 1 本鎖ヒト化モノクローナル抗体カプラズマブが販売承認された⁴⁴⁾。これは血小板と VWF との結合を直接的に阻害する新たな作用機序の薬剤であり、血漿交換以外で初めて二重盲検試験で後天性 TTP の死亡率を減少させることが報告された⁴⁵⁾。

以下に代表的な治療法と推奨度（表 1）を記載する。

A 急性期

a) 血漿交換（推奨度 1 A）

新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量（以下の計算式で概算可能）の 1～1.5 倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない UL-VWFM の除去、などが予想される³²⁾。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、置換液として使用してはならない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が劣ることが報告されている²⁶⁾。

循環血漿量(mL) = 体重(kg) x 70 (mL/kg) x (1 - ヘマトクリット/100)

血漿交換

FFP 50~75mL/kg を置換液として、1日1回連日、開始後1ヶ月を限度として、血小板数が正常化(15万/ μ L以上)して2日後まで連日施行する。以前は血漿交換の回数が週3回までに制限されていたが、2018年4月から上記の国際基準³⁸⁾と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

b) 副腎皮質ステロイド療法 (推奨度 1 B)

ステロイドパルス療法、高用量ステロイドのいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない⁴⁶⁾。副腎皮質ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度 1 にした。

ステロイドパルス療法 (保険適用外)

メチルプレドニゾロン 1,000mg

血漿交換実施後に1日1回 約2時間かけて点滴静注する。

当初3日間継続、その後副腎皮質ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、副腎皮質ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しない。精神神経症状の存在やICU管理などの影響で、点滴を継続する場合はメチルプレドニゾロン500mg/日、250mg/日、125mg/日を2日間ずつ投与し、その後副腎皮質ステロイド内服30mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、プレドニゾロン0.5-1mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

高用量ステロイド (保険適用外)

プレドニゾロン 1mg/kg/日内服

減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行う。1mg/kg/日を2週間維持し、その後0.5mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降は1週間ごとに2.5-5mg程度のペースで減量するが、血小板数やADAMTS13インヒビター力価を参考に減量する。

c) カプラシズマブ (推奨度 1 A)

カプラシズマブは、血小板とVWFの相互作用による血栓形成を直接的に阻害する低分子抗体である^{47,48)}。血漿交換と副腎皮質ステロイド療法に併用し、

海外の無作為二重盲検試験で血小板の正常化までの期間を有意に短縮することが報告されている^{47,48)}。国内でも第 II/III 相試験が実施された⁴⁴⁾。

カプラシズマブ療法

カプラシズマブ 10mg

投与初日は、血漿交換 15 分前までに 10mg を静脈内投与し、血漿交換後に 10mg を皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に 1 日 1 回 10mg を皮下投与する。血漿交換終了後も 1 日 1 回 10mg を 30 日間皮下投与する。30 日以降も ADAMTS13 活性が 10%を超えない場合は、カプラシズマブの継続は追加で 28 日間可能である。なお、カプラシズマブの投与開始に関して ADAMTS13 活性著減を確認する前に開始可能であるが、活性が 10%以上であることが確認され TTP が否定された場合は速やかに中止すべきである。

d) リツキシマブ (推奨度 2B)

リツキシマブは、CD20 に対するモノクローナル抗体であり、体内の B リンパ球を減らすことで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。難治例を中心に広く使用されている薬剤である⁴⁹⁻⁵¹⁾。日本国内では難治例、再発例のみに適応となっており急性期での使用は保険適用外であるが、後天性 TTP の急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い (後述 CQ 1)。

リツキシマブ療法

リツキシマブ 375 mg/m²

リツキシマブ投与によりインフュージョンリアクション (発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素血症など) などの重篤な副作用が生じることがあるので、前投薬 (抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン) を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。特に初回投与時には注意が必要である。血漿交換と併用する場合には血漿交換実施後に投与する。

1 週間に 1 回投与、合計 4 回

e) 抗血小板薬 (推奨度 2 B)

血小板と VWF を中心とした血小板血栓によって TTP が発症することから、抗血小板薬は TTP 治療に有効である可能性がある。イタリアのグループの研究では、アスピリンとジピリダモールを急性期で使用した場合、治療反応性は変化がなかったが、死亡率の低下が報告されている⁵²⁾。ただし、急性期での使用により出血症状が認められたとの報告がある⁵³⁾。さらに、チクロピジンやクロピドグレルによって後天性 TTP が発症することが報告されていること

より^{54,55)}、これらの薬剤の使用は TTP 患者では避けられている。そのため、アスピリンの少量投与が血小板数 5 万/ μ L 以上に回復した以降に TTP の再発予防に経験的に用いられているが、効果は明らかではない³⁸⁾。

抗血小板薬療法（保険適用外）

アスピリン 81~100 mg 1日1回、朝内服 副腎皮質ステロイド中止まで

f) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値 7.0 g/dL 未満を目安に行うが^{38,56)}、心疾患が存在すれば 8.0g/dL 未満を目安とする⁵⁷⁾（推奨度 1 A）。なお、血小板輸血は致死的な出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる^{38, 58, 59)}（推奨度 1 B）。

また、後天性二次性 TTP で薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。後天性二次性 TTP でも ADAMTS13 活性が著減しているので、原発性と同様に血漿交換を実施する。

B 難治例、早期再発例

血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/ μ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/ μ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/ μ L 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する（推奨度 1B）⁵¹⁾。この場合に、血漿交換による ADAMTS13 の投与に反応して、ADAMTS13 インヒビターが上昇していること（ADAMTS13 inhibitor boosting）が予想されるので、ADAMTS13 活性とインヒビター検査を反復することが望ましい⁶⁰⁾。ADAMTS13 活性とインヒビターは、TTP と診断した日から 1 ヶ月以内は、保険診療で 1 週間に 1 回測定可能であるが、カプラシズマブ使用中は追加で 4 週間測定可能である。ADAMTS13 inhibitor boosting の場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、リツキシマブ治療の併用が強く推奨される。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日~14 日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合が多い。

a) リツキシマブ（推奨度 1 B）

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数の Phase 2 試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する（後述 CQ2）。

リツキシマブ以外に下記の治療が難治例、再発例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

b) シクロfosファミド (推奨度 2 B) (保険適用外) ⁶¹⁾

シクロfosファミド 500mg/body

1 日 1 回、2 時間で投与、通常は 1 回のみ投与
複数回投与は骨髄抑制の可能性あり

c) ビンクリスチン (推奨度 2 B) (保険適用外) ⁶²⁾

ビンクリスチン 1 mg/body、1 日 1 回ゆっくり静脈投与、通常は 1 回のみ投与
複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり

d) シクロスポリン (推奨度 2 B) (保険適用外) ⁶³⁾

シクロスポリン 4 mg/kg 1 日 2 回に分けて連日内服投与。
シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ 100-200 ng/mL 程度を維持する。

e) その他の治療 (保険適用外)

以前は脾臓摘出 (推奨度 2 C) ⁶⁴⁾、免疫グロブリン大量療法 (推奨度 2 C) ⁶⁵⁾ が難治例、再発例の TTP に対して実施されていたが、リツキシマブが使用されることが多くなり、現状では選択される機会が少なくなっている。

C. 寛解期

寛解期となった場合、副腎皮質ステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの経過を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても、ADAMTS13 活性が著減し、インヒビターを認める場合がある ^{17,66)}。寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されている ^{17,66)}。そのため先制的にリツキシマブの投与が行われている。後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い (保険適用外、後述 CQ3)

7) 重症度分類

指定難病で使用されている重症度分類を表 4 に示す。8 項目のうち 1 項目でもあれば中等症以上となり、指定難病による医療費補助の対象となる。

8) 予後

TTP は、無治療の場合は 90%以上死亡する極めて予後不良の疾患であったが²⁵⁾、血漿交換が導入され 80%前後の生存率が得られるようになった^{19, 20, 26, 31, 36)}。ADAMTS13 活性 10%未満の症例における予後因子として、血清クレアチニン高値、インヒビター 2BU/mL 以上が報告されている¹⁹⁾。なお、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、心筋トロポニンを検査することが必要である³⁸⁾。トロポニンが高値で虚血性心疾患が疑われる場合は突然死に注意する。

V 先天性 TTP (Upshaw-Schulman syndrome、USS)

1) 歴史的背景

1950 年代から新生児期に重症黄疸と血小板減少を合併する疾患の存在が知られていた⁶⁷⁾。1960 年に Schulman ら⁶⁸⁾は、新生児期から出血症状や血小板減少を反復する 9 才女児例を報告したが、本症例の特徴的所見は少量の FFP 輸注で血小板減少が劇的に改善することであった。1978 年には Upshaw⁶⁹⁾が同様に慢性血小板減少を示す 29 才女性例で FFP 輸注によって劇的に症状が改善することを報告した。その後、このような症例の原因が血中フィブロンectin 低下に関連づけられ Upshaw-Schulman syndrome (USS) と命名されたが⁷⁰⁾、フィブロンectin 低下の所見はその後否定された。以後 USS の病名は欧米では殆ど用いられなくなり、慢性再発性(chronic relapsing: CR)TTP²⁸⁾という病名が長く使用されるようになったが、この名称は TTP が先天性と後天性の二種類存在する事を曖昧にしてしまった。

一方、1982 年に Moake ら²⁸⁾は CR-TTP の寛解期には UL-VWFM が出現するという重要な発見を行い、また 1997 年に Furlan らは⁷¹⁾、CR-TTP 患者では VWF 切断酵素(VWF-CP、後の ADAMTS13)活性が著減している事を報告した。しかし、彼等の CR-TTP 患者には先天性と後天性 TTP の双方が含まれていた事、また Furlan らの VWF-CP 活性測定法では患者両親の活性も正常と報告された。2001 年 7 月に Kinoshita らは⁷²⁾、本邦 USS 患者解析で、患者は活性著減、患者の両親は活性が半減することを見だし USS は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式であることを示した。同年 10 月 Levy らは⁵⁾、家族性 TTP の患者と家族における positional cloning で ADAMTS13 遺伝子を同定した。このことによ

って、USS が *ADAMTS13* 遺伝子異常によって発症する先天性 TTP として認識され、USS の呼称は先天性 TTP と同一のものとして認識されるようになった。以後、本邦で 2 種類の *ADAMTS13* 活性の簡易測定法が開発されたこともあり^{14,15)}、多数の先天性 TTP 患者が発見されている。

2) 先天性 TTP の定義

ADAMTS13 遺伝子異常により *ADAMTS13* 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成される遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）である。

3) 疫学

先天性 TTP の正確な頻度は不明である。後天性 TTP に比べてかなり少ないと考えられているが⁷³⁾、ヨーロッパでの推計は人口 100 万人あたり 0.5~4 人との報告もある⁷⁴⁾。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり⁷⁵⁾、実際 2022 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 70 例である。常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 70 例では男性 29 例、女性 41 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に先天性 TTP と診断される症例が多いためと考えられる。

また、発症時期により 2 つの臨床タイプに分類できる⁷⁶⁾。

早期発症型：先天性 TTP の特徴的な所見として、新生児期に交換輸血を必要とするクームス試験陰性の重症黄疸で発症する例が全体の 25-40%に見られる⁷⁷⁾。その際に血小板減少を認めるが、必ずしも血小板数 5 万/ μ L 未満に著減するわけでは無い⁷⁷⁾。その後、乳幼児から小児期の間は発熱を伴う感染症時に血小板減少を繰り返す。このため、しばしば ITP と誤診されやすい。先天性 TTP と正しく診断された症例には、FFP の定期輸注が行われている。

成人発症型：小児期以降に妊娠や感冒などの感染に伴って血小板減少が出現し、先天性 TTP と診断される。ただし、成人発症型においても小児期に血小板減少が認められ、ITP と誤診されている症例もある。このように先天性 TTP では溶血性貧血の程度が軽く、見過ごされている可能性があるが、女性の場合は妊娠すると TTP 症状が明らかになる⁷⁸⁾。なお、男性の場合には 63 歳で初めて TTP と診断された日本人の報告もある⁷⁹⁾。

4) 診断

血小板減少を認め、*ADAMTS13* 活性が 10%未満に低下している症例で、

ADAMTS13 インヒビターが陰性の症例は先天性 TTP が疑われる。しかし、インヒビター陰性の判断は必ずしも容易ではなく、経時的な同酵素活性の確認や両親の ADAMTS13 検査で後天性との鑑別が可能な場合がある。確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。先天性 TTP 患者の両親はヘテロ接合体異常であることから、ADAMTS13 活性は 30～50%を示す場合が多い^{6,80)}。

鑑別すべき疾患として、通常の治療に反応しない ITP や妊娠で発症する補体介在性 TMA、HELLP 症候群などがある。先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、非発作時には血小板減少などの症状を常に認めるわけではないことを認識する。

5) ADAMTS13 遺伝子解析

先天性 TTP の遺伝形式は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であり、ADAMTS13 遺伝子異常はホモ接合体異常と複合ヘテロ接合体異常が報告されている^{5,81)}。ADAMTS13 遺伝子解析で先天性 TTP と確定診断された日本国内の 65 例では、ホモ接合体異常 11 例と複合ヘテロ接合体異常 54 例であった。

6) 治療

先天性 TTP 症例の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみに FFP 輸注が必要な症例まであり、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。血小板数の増加や尿潜血の程度などで、FFP の投与量と投与期間を決定する必要がある。

FFP 輸注 (推奨度 1B)

FFP 5～10 mL/kg を 2～3 週ごとの輸注が経験的に行われている⁸¹⁾。症状出現時には、まず 10 mL/kg を輸注して効果を確認する。この際には、アレルギー反応や感染症などの副作用を最低限にするため、FFP 提供ドナーの人数が最小となるように考慮する。また、FFP によるアレルギー性副反応の予防に、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイドが使用されることがあるが、明確な科学的根拠はない。国際血栓止血学会の TTP ガイドラインでは 10-15 mL/kg の FFP を 1-3 週毎に行うことが推奨されているが⁸²⁾、実臨床で外来にて日本人に投与するには量が多く、困難な場合がある。ただし、長期的な臓器障害を予防するのに必要な FFP の量は現状では明らかではない⁸³⁾。

7) 重症度分類

指定難病で使用されている先天性 TTP の重要度分類を表 5 に示す。治療の必要のない軽症以外は医療補助の対象となる。

8) 増悪因子

TTP 発作を誘発する因子として、出生直後の動脈管の開存⁷⁷⁾、ウイルス/細菌感染症、妊娠およびアルコール多飲などが知られている⁸⁴⁾。特に妊娠に関連した TTP 発作は、母体のみでなく胎児にも多大な影響を与えることが判明している。妊娠中に積極的な FFP 定期投与を行わなかった場合には、胎児死亡率は 50%にも及ぶ⁸⁵⁾。その原因として胎盤形成不全や胎児循環障害などが示されている⁸⁶⁾。妊娠期には非妊娠期に FFP 投与を必要としない症例であっても、積極的な FFP 投与が不可欠であり母体の血小板数や LDH とともに胎児サイズなどを慎重にフォローする必要がある。5 ml/kg 以上の FFP 定期輸注を毎週行うことが、妊娠管理に不可欠と考えられる⁸⁵⁾。

9) 予後

先天性 TTP は適切に診断し、FFP による治療を行えば、予後は比較的良好であると考えられる。日本で発見された 70 例中に死亡例が 10 例報告されている。そのうち 5 例は血液透析導入後であり、腎機能障害の悪化を予防することが予後の改善につながると考えられる。また、現在までに日本国内からの報告はないが、先天性 TTP で FFP 投与により ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなる可能性があるため、ADAMTS13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

リツキシマブに関する Clinical Question (CQ) 一覧 エビデンス収集方法

PubMed (National Library of Medicine) の一次調査と二次調査

2022年1月7日時点でPubMedに登録されたTTPに関する文献数は13,015件、リツキシマブに関するものは27,340件あった。このうち過去10年間に発表されたTTPに関するリツキシマブの英語論文は335件あった。内訳はガイドライン11件、臨床試験43件、システマティックレビュー8件、症例報告151件であった。一次調査で得られたガイドライン、臨床試験、システマティックレビューの論文の内容を精査し、後天性TTPに対するリツキシマブに関する文献を選択した。

急性期

CQ1 後天性TTPの急性期にリツキシマブ投与を推奨するか

(回答) 後天性TTPの急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い(推奨度2B)(保険適用外)

(解説)

後天性TTPの初発または再発例の急性期の標準治療は、血漿交換と副腎皮質ステロイドである。急性期に対するリツキシマブは、国際血栓止血学会TTPガイドライン2020において、症例毎に考慮することが推奨されている。複数のシングルアーム試験の結果から、急性期にリツキシマブを併用すると、再発リスクが軽減されると報告されている^{49,87)}。

2009年、急性期の症例に対する標準治療(血漿交換、副腎皮質ステロイド)にリツキシマブ併用の有効性を評価する前向き、無作為化比較試験、STAR trialが計画された。米国の公的研究機関の治験審査委員会で承認を受けて医師主導治験が開始されたが、被験者が半年間で3名しか集まらず試験が中止されている。その後、プロトコルを変更して後ろ向きのReSTAR研究(対象113名)が行われ、リツキシマブ投与群では再発が低いことが報告されている⁸⁸⁾。

2011年、英国のScullyらは、急性期の後天性TTP患者40名に対して、リツキシマブの前向きPhase 2試験を発表した⁴⁹⁾。入院3日以内にリツキシマブの投与を開始し、1回375 mg/m²を週1回、4週間投与した。なお、血漿交

換と副腎皮質ステロイドと併用した。再発率はヒストリカルコントロール群（40名）57%に対し、リツキシマブ投与群は10%（観察期間は27か月間（中央値））と低下した。なお、リツキシマブ投与により入院期間も短縮した。

2017年、中国のChenらは、急性期の後天性TTP患者14名に、血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブ投与を併用した⁸⁷⁾。リツキシマブは1回375 mg/m²を週1回、4週間投与した。寛解に至るまでに要した血漿交換の回数は5回（中央値）、血液学的寛解に5日間（中央値）を要した。

2019年、米国のZwickerらは、急性期の後天性TTP患者19名に対して、低用量（1回100 mg）のリツキシマブの有効性を評価した⁸⁹⁾。研究の背景として、免疫性血小板減少症など良性疾患は、悪性リンパ腫と比べて少量のリツキシマブで治療効果を期待できるとしている。リツキシマブは1回100 mgを週1回、4週間投与した。血小板数の回復、Bリンパ球数の減少、ADAMTS13活性の回復などは、直接比較ではないが過去の標準投与量と比べて遜色がなかった。

なお、国際血栓止血学会ガイドライン2020において、後天性TTPの初発急性期に血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブを追加することを推奨している⁸²⁾。2021年に発表された英国とフランスで行われた臨床試験においても、急性期の患者に対するトリプル療法の有効性が確認された⁹⁰⁾。

なお、国内では急性期に対するリツキシマブの効果と安全性に関するデータが乏しい。このため海外の臨床試験とガイドラインを参考に、症例毎に投与を検討しても良いとした（推奨度2B）。

難治例、早期再発例

CQ2 後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨するか

（回答）後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨する（推奨度1B）

（解説）

国際血栓止血学会によるTTPガイドライン2020⁸²⁾、オーストラリアとニュージーランドのTMAコンセンサス報告書2018⁹¹⁾において、再発・難治例に対してリツキシマブが推奨されている。なお、後天性TTPは希少疾病であるため、再発・難治例に対するリツキシマブの無作為化比較試験は発表されていない。

よくデザインされた複数の Phase 2 試験が報告されており、ヒストリカルコントロールと比べて、再発率を抑えるのが特徴である。なお、試験間で差があるが、血小板数が正常化するまでの日数と入院日数を短縮する傾向もある。

2006年に英国の Scully らが再発・難治性の25名の患者に対して、血漿交換と副腎皮質ステロイドに加えて、リツキシマブ1回375 mg/m²、週1回を4週間投与した⁹²⁾。25名全員が完全寛解になり、検査値が正常化するまで11日(中央値)、23名でインヒビターが消失した。

2012年にフランス TMA センターの Froissart らは、再発・難治性の22名に対するリツキシマブの Phase 2 試験結果を発表した⁵⁰⁾。リツキシマブは1回375 mg/m²を2週間以内に4回投与した。ヒストリカルコントロール群と比べて、血小板数が正常化するまでの日数が短縮し、1年以内の再発がなかった。

2015年にカナダの Clark らが、再発・難治性の40名に対するリツキシマブの Phase 2 試験を行った⁹³⁾。リツキシマブは1回375 mg/m²を週1回、4週間投与した。治療開始から8週間後の完全奏効率は、難治例74%(14/19名)、再発例89%(16/18名)であった。また、1年後の生存率は再発例100%、難治例85%であった。

2016年に本邦の宮川らは、厚生労働科学研究費による Phase 2 医師主導試験を行い、論文発表をしている⁵¹⁾。血漿交換5回後の血小板数が50,000/μLを超えない、又はADAMTS13インヒビター \geq 2 BU/mLを難治例と定義した。難治例7名を対象に、血漿交換と副腎皮質ステロイドに、リツキシマブを1回375 mg/m²、週1回、4週間投与した。試験薬の投与開始から4週間後に、血小板数が150,000/μLを超えたのは33%(2/6名)、100,000/μLを超えたのは、83%(5/6名)であった。

2016年にフランス TMA センターの Benhamou らは、難治性の患者24名に対する Phase 2 試験成績を公表した⁹⁴⁾。入院14日以内にリツキシマブを1回375mg/m²を2回投与し、15日目のBリンパ球数が残存している場合、リツキシマブを追加投与した。リツキシマブの投与回数を上記のように2~4回に減らしても、4回投与したヒストリカルコントロール群と比べて、ADAMTS13活性の回復、ADAMTS13インヒビターの低下、1年後の再発率に遜色がなかった。

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数の

Phase 2 試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する（推奨度 1B）。

寛解期

CQ3 後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が著減した場合、リツキシマブ投与を推奨するか

（回答）後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い（推奨度 2B）（保険適用外）

（解説）血漿交換により血小板数が正常化しても、約 3 割が再発する。寛解期の血小板数が正常で、後天性 TTP の再発を疑う徴候がない患者でも、ADAMTS13 活性が 10%未満になると再発リスクが高いことが知られている。

国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 において、ADAMTS13 活性が著減した寛解例に対して、リツキシマブの投与が推奨されている⁸²⁾。その理由として、リツキシマブの投与による再発予防と、無再発生存期間の延長が挙げられている。なお、国際血栓止血学会の TTP 診療ガイド（Good practice statement）は、寛解期の ADAMTS13 活性の測定頻度として、最初の 3 ヶ月は毎月、3～12 ヶ月は 3 ヶ月毎、12 ヶ月以降は年 1～2 回を推奨している⁹⁵⁾。

2012 年、英国の Westwood らは、寛解期 15 名の後天性 TTP 患者に関する後ろ向き研究を報告した⁹⁶⁾。ADAMTS13 活性が著減した寛解例にリツキシマブの予防投与を行った。14 名（93.3%）が 3 ヶ月以内に ADAMTS13 活性が正常化し、観察期間中（中央値 23 ヶ月）に 1 名（6.7%）が 70 か月後に後天性 TTP を再発した。なお、4 名の患者において、ADAMTS13 活性が低下し、リツキシマブの再投与を行った。

2014 年、フランス TMA センターの Hie らは 385 名の後天性 TTP 患者のうち、寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 48 名の後ろ向き研究成果を発表した⁹⁷⁾。このうち 30 名がリツキシマブの投与を受け、18 名が受けなかった。その結果、17 カ月後（中央値）の再発は、リツキシマブ投与により 0.57 回/年から 0 回/年に減少した。また、無再発生存期間がリツキシマブ投与群で延長することが確認された。リツキシマブの初回投与から 3 ヶ月後に、ADAMTS13 活性は 46%（IQR, 30%-68%）に回復したが、9 名（30%）がリ

ツキシマブの再投与を必要とした。

2018年、フランス TMA センターの Jestin らは、寛解期に ADAMTS13 活性が著減した症例 92 名に対するリツキシマブの初めての前向き Phase 2 試験成績を発表した⁹⁸⁾。寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 92 名に、リツキシマブを 1 回 375 mg/m² を主治医判断で 1~4 回投与した。その結果、再発率は 0.33 回/年から 0 回/年に低下した。なお、31.5 か月間の観察期間中に、患者の 37%において ADAMTS13 活性が基準値内に保たれた。ADAMTS13 活性が正常化した患者の 49%において ADAMTS13 活性が低下したが、リツキシマブの再投与によりほとんどの症例で同活性が回復した。なお、リツキシマブの投与により、85%が再発を回避できた。

2017年、英国の Westwood らは ADAMTS13 活性が 15%以下に低下した寛解例 45 名、76 件の症例について、リツキシマブの再発予防効果を後ろ向きに研究した⁹⁹⁾。リツキシマブの用法・用量を、標準 (375 mg/m², 4 回)、低用量 (200 mg, 4 回)、中間 (500 mg, 4 回) の 3 群を比較した。リツキシマブの投与により、78.9%の患者で ADAMTS13 活性は正常化した。観察期間 15 ヶ月 (中央値) において、低用量群の 3 名 (3/19 名、15.8%) のみ再発した。なお、初回治療から 17.5 ヶ月間 (中央値) で、半数がリツキシマブの再投与を受けた。なお、再投与を必要としたのは、低用量群 0.38 回/年に対し標準群 0.17 回/年であり、リツキシマブは標準量 (1 回 375 mg/m², 4 回) の投与が望ましいと結んでいる。

寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減すると数か月以内に、後天性 TTP が再発するリスクが高い。再発例も標準治療で救命することができるが、一定数の患者が死亡または後遺症を合併すること、血漿交換のリスク (アレルギー反応、カテーテル挿入時の合併症) などもあり、症例毎にリツキシマブによる再発予防を検討しても良い (推奨度 2B)。

利益相反

松本雅則	顧問（アドバイザーなど）（サノフィ、武田薬品、アレクシオンファーマ、中外製薬）、特許（アルフレッサファーマ）、研究費（サノフィ、アレクシオンファーマ）、講演料（サノフィ、武田、アレクシオンファーマ）、奨学寄付金（中外製薬、旭化成ファーマ）
宮川義隆	医学顧問（全薬工業）、研究費（中外製薬、アレクシオンファーマ、サノフィ）、講演料（中外製薬、アレクシオンファーマ、サノフィ）
小亀浩市	特許（カイノス、ペプチド研究所、Werfen）
上田恭典	顧問（アドバイザーなど）（サノフィ、大塚製薬）、講演料（サノフィ、日本血液製剤機構）
和田英夫	なし
日笠 聡	講演料（サノフィ、武田薬品、CSL ベーリング、ノボノルディスクファーマ、中外製薬）、奨学寄付金（中外製薬）
八木秀男	なし
小川孔幸	講演料（中外製薬）、奨学寄付金（バイエル薬品）
酒井和哉	研究費（武田薬品）
宮田敏行	特許（カイノス、ペプチド研究所、Werfen）
森下英理子	なし
藤村吉博	相談役・特別研究員（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）、アドバイザー（カイノス、シスメックス）、特許（アルフレッサファーマ）、講演料（アレクシオンファーマ）

文献

- 1) Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med* 2002; **53**: 75-88.
- 2) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1578-1584.
- 3) Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1585-1594.
- 4) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1847-1848.
- 5) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; **413**: 488-494.
- 6) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 11902-11907.
- 7) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, et al. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. *臨床血液* 2017; **58**: 271-281.
- 8) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; **276**: 41059-41063.
- 9) Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; **72**: 341-348.
- 10) Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; **84**: 289-297.
- 11) Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; **87**: 4223-4234.
- 12) Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; **87**: 4235-4244.
- 13) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 2004; **103**: 607-612.
- 14) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; **129**: 93-100.

- 15) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, et al. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 2006; **46**: 1444-1452.
- 16) Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; **102**: 3241-3243.
- 17) Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; **109**: 2815-2822.
- 18) Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; **34**: 875-876.
- 19) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; **115**: 1500-1511.
- 20) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired Idiopathic ADAMTS13 Activity Deficient Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Population from Japan. *PLoS One* 2012; **7**: e33029.
- 21) Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010; **5**: e10208.
- 22) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; **4**: e157-e164.
- 23) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2486-2495.
- 24) Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceeding New York Pathological Society* 1924; **24**: 21-24.
- 25) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-159.
- 26) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
- 27) Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; **2**: 542-

554.

- 28) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435.
- 29) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; **38**: 469-479.
- 30) Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; **98**: 1765-1772.
- 31) Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; **102**: 60-68.
- 32) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; **41**: 68-74.
- 33) Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017 ; **15** : 312-322.
- 34) Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1432-1436.
- 35) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; **142**: 819-826.
- 36) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; **103**: 4043-4049.
- 37) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; **83**: 233-244.

- 38) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**: 323-335.
- 39) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012; **34**: 107-116.
- 40) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, et al. Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med* 2021; **36**: 436-442.
- 41) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 536-543.
- 42) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 1000-1006.
- 43) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; **70**: 319-323.
- 44) 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* 2023 ; **117** : 366-377. .
- 45) Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv* 2021; **5**: 2137-2141.
- 46) Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; **89**: 591-596.
- 47) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; **374**: 511-522.
- 48) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **380**: 335-346.
- 49) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118**: 1746-1753.
- 50) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic

- Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; **40**: 104-111.
- 51) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; **104**: 228-235.
- 52) Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; **82**: 429-435.
- 53) Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982; **96**: 27-33.
- 54) Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1773-1777.
- 55) Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 541-544.
- 56) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1381-1391.
- 57) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-417.
- 58) Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015; **90**: E127-129.
- 59) Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015; **55**: 1116-1127.
- 60) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, et al. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 2015; **55**: 2321-2330.
- 61) Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; **52**: 2436-2444.
- 62) Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic

- thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; **45**: 41-49.
- 63) Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; **84**: 313-314.
- 64) Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**: 768-776.
- 65) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al. Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med* 2013; **52**: 1883-1891.
- 66) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; **93**: 232-239.
- 67) Dacie JV, Mollison PL, Richardson N, Selwyn JG, Shapiro L. Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med* 1953; **22**: 79-98.
- 68) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960; **16**: 943-957.
- 69) Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; **298**: 1350-1352.
- 70) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med* 1979; **300**: 368.
- 71) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; **89**: 3097-3103.
- 72) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2001; **74**: 101-108.
- 73) Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; **2015**: 631-636.
- 74) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie* 2013; **33**: 138-143.

- 75) Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1654-1656.
- 76) Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, et al. Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. *ADAMTS13 2015*; 73-90. Rodgers GM. Ed., Springer.
- 77) Fujimura Y, Lammle B, Tanabe S, et al. Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Adv* 2019; **3**: 3191-3195.
- 78) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* 2009; **144**: 742-754.
- 79) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* 2012; **107**: 1003-1005.
- 80) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 2004; **103**: 1305-1310.
- 81) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.
- 82) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2496-2502.
- 83) Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, et al. 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**: 444-452.
- 84) Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1653-1662.
- 85) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2929-2941.
- 86) Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; **124**: 211-219.

- 87) Chen H, Fu A, Wang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res* 2017; **45**: 1253-1260.
- 88) Uhl L, Kiss JE, Malynn E, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion* 2017; **57**: 2532-2538.
- 89) Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood* 2019; **134**: 1106-1109.
- 90) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021; **137**: 733-742.
- 91) Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)* 2018; **23**: 507-517.
- 92) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; **136**: 451-461.
- 93) Clark WF, Rock G, Barth D, et al. A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Br J Haematol* 2015; **170**: 208-217.
- 94) Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol* 2016; **91**: 1246-1251.
- 95) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2503-2512.
- 96) Westwood JP, Webster H, McGuckin S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 481-490.
- 97) Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; **124**: 204-210.
- 98) Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018; **132**: 2143-2153.
- 99) Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent

thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv* 2017; **1**: 1159-1166.

図の説明

図1 TMAの診断と治療

* インヒビター陰性であっても、ADAMTS13 結合抗体陽性の後天性 TTP が存在する。

**非典型 HUS: 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。

表1 GRADE systemによる推奨度

推奨度の強さ

1. 強い推奨

ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い

2. 弱い推奨

良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い

推奨の基になったエビデンスの質

A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、
あるいは観察研究による極めて強いエビデンス

B: RCTsによる限定的なエビデンス、
あるいは観察研究による強いエビデンス

C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、
観察研究による弱いエビデンス、
あるいは間接的エビデンス

RCT;ランダム化比較試験

表2. FrenchスコアとPLASMIC スコア

指標	French スコア	PLASMIC スコア
血小板数	<3.0×10 ⁹ /L (+1)	<3.0×10 ⁹ /L (+1)
血清クレアチニン	<2.26mg/dL (+1)	<2.0mg/dL (+1)
溶血		+1
間接グロブリン >2mg/dL または網状赤血球 >2.5% またはハプトグロブリン検出限界未満		
前年まで活動性の悪性腫瘍なし		+1
臓器移植または造血幹細胞移植の既往なし		+1
PT-INR <1.5		+1
MCV <90fL		+1
ADAMTS13 著減の可能性	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0-4% 5: 5-24% 6-7: 66-82%

Frenchスコアは2点満点、PLASMICスコアは7点満点

2つのスコアとも、TMAが疑われる症例において使用する

PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio;

MCV, mean corpuscular volume;

ADAMTS13, a disintegrin–like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13

表3 病因によるTMAの分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13欠損TMA	ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群)	ADAMTS13遺伝子異常
		ADAMTS13に対する自己抗体	後天性TTP	ADAMTS13活性著減、 ADAMTS13自己抗体あり
感染症合併TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌(STEC) (O157大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査でSTEC感染を証明
		肺炎球菌 (ノイラミニダーゼ分泌)	肺炎球菌HUS	肺炎球菌感染の証明
補体介在性TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H因子、I因子、MCP, C3、B因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3低値、C4正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗H因子抗体		抗H因子抗体の証明
凝固関連TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ϵ (DGKE)、THBD遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
二次性TMA	病因不明	自己免疫疾患	膠原病関連TMAなど	SLE、強皮症などの膠原病が多い
		造血幹細胞移植	造血幹細胞移植後TMA	血小板輸血不応、 溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		臓器移植(腎臓移植、肝臓移植など)	臓器移植後TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連TMA	悪性リンパ腫、胃がん、膵がんなどに多い
		妊娠	妊娠関連TMA, HELLP症候群	HELLP症候群は妊娠30週以降に発症し、高血圧を合併することが多い。
		薬剤(マイトマイシンなど)	薬剤性TMA	薬剤使用歴
その他のTMA	病因不明	その他	TTP類縁疾患、他	TTPの古典的5徴候の存在、など

TMA: thrombotic microangiopathy

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura

HUS: hemolytic uremic syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

THBD: thrombomodulin

HELLP症候群: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群

表4 後天性TTPの重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2 BU/mL以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

表5 先天性TTP重症度分類

1) 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

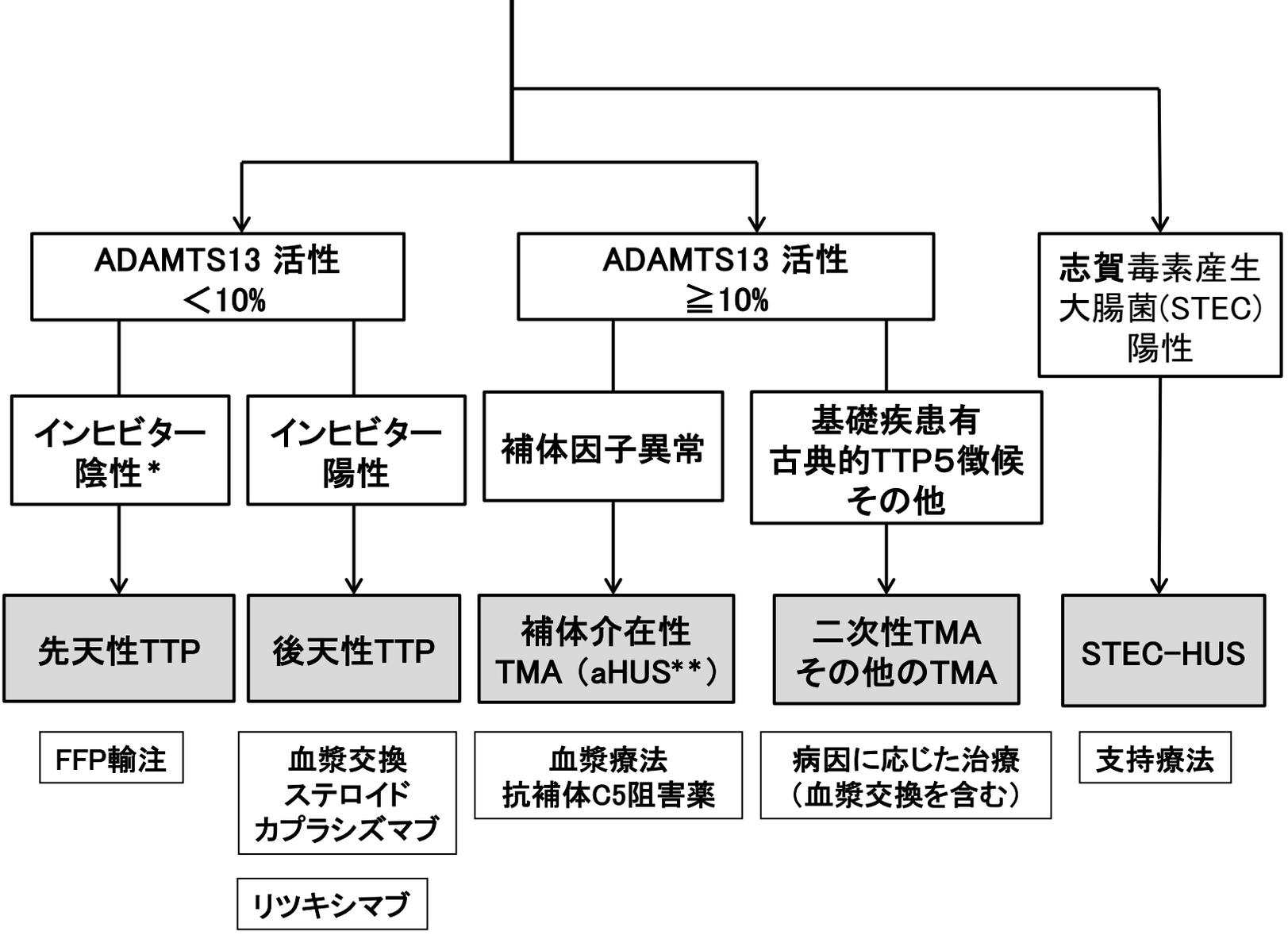
2) 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者

3) 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

原因不明の溶血性貧血と血小板減少



治療

第一選択

第二選択