

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
丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 教授
宮川 義隆 埼玉医科大学総合診療内科/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
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

1) TMA registry における 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、この 3 年間で TMA 症例 85 例、TTP 症例 65 例を集積した。

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) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

現在までに 68 例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ている。遺伝子異常が明らかになっていない症例においても、さらなる解析を継続している。

4) 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プ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を終了し、ガイドラインを完成させた。

5) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積 (丸山)

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。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。

6) aHUS 診療ガイドの改定

aHUS 診療ガイドを作成するため、改訂委員会を 11 回実施し、パブリックオピニオン終了後、ほぼ完成させた。

7) 患者・一般向けの取り組み

一般向けの疾患解説として、TTP, aHUS, TMA, STEC-HUS の 4 本の動画を作成して、公開している。また、患者会と共同して令和 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。

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

今回の研究期間において以下の 7 項目を実施し、完了した。

- 1) TMA registry における TTP 症例の集積 (松本)
- 2) TTP 前向きコホート (松本、宮川、上田、小川、日笠、八木)
- 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、小亀、上田、小川、日笠、藤村、宮田、八木、和田)
- 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、芦田、池田、伊藤、加藤、香美、南学)

7) その他、患者・一般向けの取り組み

- ・動画作成 (松本、宮川、丸山、芦田)
- ・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 registry における 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 年から登録を開始し、2022 年 12 月末までに TMA 症例数は 1635 例となった。この 3 年間の増加数は 85 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 症例は 749 例で、

この 3 年間の増加数は 65 例であった。

TTP 749 例のうち、先天性が 69 例、後天性特発性が 452 例、後天性二次性 228 例となった。後天性二次性 TTP で最も症例数が多いのが膠原病に合併したものであり、121 例であった。薬剤性はチクロピジンなどによるものが 24 例であったが、薬剤が使用されなくなるに伴い、TTP の発症もほとんど発見されることが無くなった。悪性疾患に伴う TTP が 15 例あり、散見される。

2) TTP 前向きコホート

前記の TMA registry は短期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 30 例前向きに検討し、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すでに構築し、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。同時にヒストリカルコントロールとして 50 例を集積する計画である。

3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

この 3 年間に ADAMTS13 遺伝子解析を実施したのは 2 例であり、複合ヘテロ接合体異常を同定した。現在までに 68 例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ている。

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

TTP のガイドラインは、2017 年に TTP 診療ガイド 2017 として発表した。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 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、大きな変更点は 3 つであり、リツキシマブの CQ に関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前記の 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。

6) 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。

7) その他 患者・一般向けの取り組み

令和2年度と3年度に2本ずつ、疾患解説の一般向けの動画を作成した。令和2年度は、TTPとaHUSの本研究班の対象疾患について解説した。令和3年度はTMA全体の解説を行い、同時にTMAで最も症例数の多い志賀毒素産生性大腸菌(STEC)感染に伴うHUSの動画も作成した。

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、活動を開始した。設立当初から我々のグループとも密接に連携し、患者会からの希望により、今年度初めて合同で公開講演会をWebinarで開催した。患者さんやご家族が実名で自分の経験を発表して下さり、多くの視聴者が視聴した。

D. 考察

我々が以前より継続して実施してい

るTMA registryとHUS registryともに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と考えている。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確認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

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。TTP、aHUS ともガイドラインが完成したので、今後の活動でガイドラインの周知を図り、より良いガイドラインとなるように、情報を収集する活動を行う計画である。

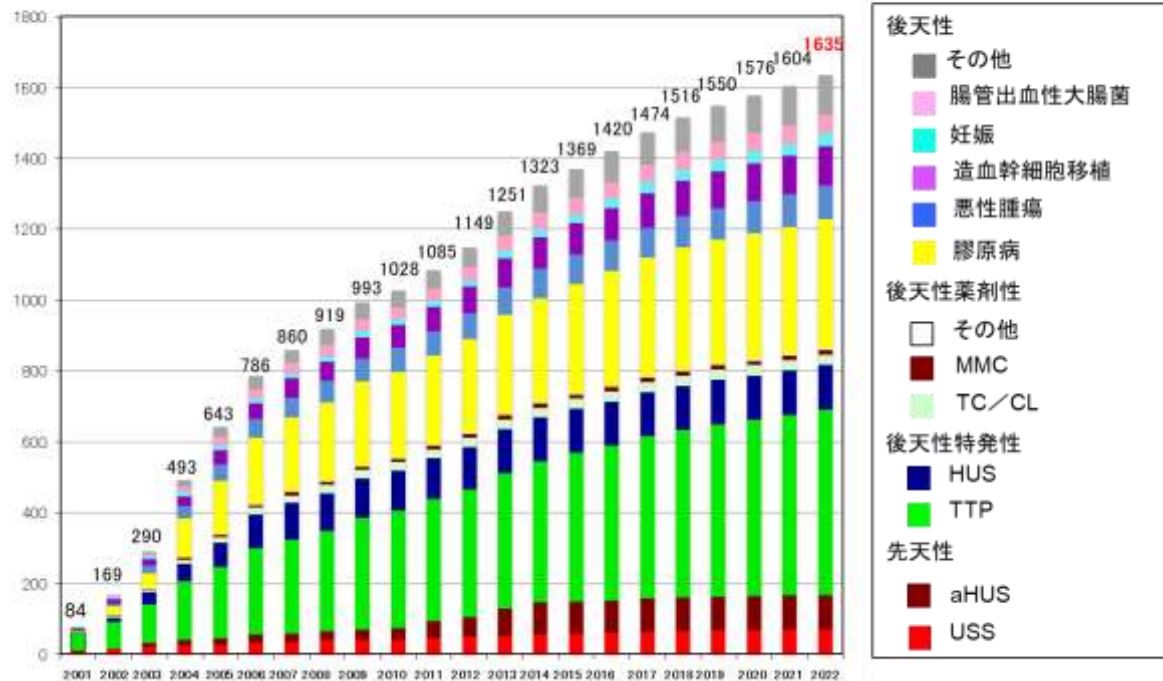
患者や一般の方への疾患の説明は、医師にとって困難を伴うことが多い。特

に、TTP や aHUS という希少疾患に関しては、医師自体も経験したことが無い。そのため、TTP、aHUS という病気それ自体の説明動画に加え、TMA 全体、そして症例数が最も多い STEC-HUS の動画を作成した。今後、医師や一般の方の評価を聞きながら説明動画の続編を考えたい。また、TTP の患者会の設立をサポートしてきたが、設立 2 年目で我々と合同で講演会を開催した。患者やご家族が直接講演して下さり、疾患サポートの問題点などが明らかになったものとする。今後も患者会と連携したこのような取り組みを継続したい。

E. 結論

患者集積、ガイドライン作成、患者および一般に対する活動も当初計画以上の成果が得られた。今後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)



G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- 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

- 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 immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 7(1) 131-140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.202208885
 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. 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.
 12. 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.
 13. Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, AebiHuber I, Cermakova Z, GórskáKosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer - 34 - Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 137(25):3563-3575, 2021.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
17. 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.
 18. 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
 19. 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.
 20. 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
 21. 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.
 22. 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.
 23. Yamazaki Y, Eura Y, Kokame K. VAPase V0a1 promotes WeibelPalade body biogenesis through the regulation of membrane fission. *Elife.* 10

- e71526, 2021.
doi:10.7554/eLife.71526.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Sakai K, Someya T, Harada K, Yagi H, Matsui T, Matsumoto M. Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab. *Haematologica* 19;105(11):235549. doi:10.3324/haematol.2019.235549
 28. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *J Atheroscler Thromb.* 27(4)353–362, 2020. doi.org/10.5551/jat.49494
 29. Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Takezako N, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yamada Y, Murata M, Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135(26):2413–2419, 2020. doi.10.1182/blood.2020005395
 30. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwarra M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K,

- Miyata T, Hatakeyama K, - 38 -
Matsumoto M. Success and
limitations of plasma treatment
in pregnant women with
congenital thrombotic
thrombocytopenic purpura. *J*
Thromb Haemost. Aug, 18(11)2929-
2941, 2020.
doi.org/10.1111/jth.15064
31. Kubo M, Sakai K, Yoshii Y,
Hayakawa M, Matsumoto M.
Rituximab prolongs the time to
relapse in patients with immune
thrombotic thrombocytopenic
purpura: analysis of off-label
use in Japan. *Int J Hematology.*
112(2)764-772, 2020.
doi10.1007/s12185-020-02974-y
 32. Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B,
Kimura T, Isonishi A, Sakai K,
Matsumoto M. Stealth thrombosis
of brain and kidney in a girl
with Upshaw-Schulman syndrome
not receiving prophylactic
plasma infusions. *Int J Hematol.*
112, 603-604, 2020.
doi.10.1007/s12185-020-02997-5
 33. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,
Coppo P, Geldziler B, Iorio A,
Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,
Rock G, Russell L, Tarawneh R,
Valdes J, Peyvandi F. ISTH
Guidelines for the Diagnosis of
Thrombotic Thrombocytopenic
Purpura. *J Thromb Haemost*, 18:
2486-2495, 2020
doi.org/10.1111/jth.15006
 34. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,
Coppo P, Geldziler B, Iorio A,
Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,
Rock G, Russell L, Tarawneh R,
Valdes J, Peyvandi F. Good
Practice Statements (GPS) for
the Clinical Care of Patients
with Thrombotic
Thrombocytopenic Purpura. *J*
Thromb Haemost. 18: 503-2512,
2020 doi.org/10.1111/jth.15009
 35. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S,
Coppo P, Geldziler B, Iorio A,
Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M,
Rock G, Russell L, Tarawneh R,
Valdes J, Peyvandi F. ISTH
Guidelines for Treatment of
Thrombotic Thrombocytopenic
Purpura. *J Thromb Haemost* 18:
2496-2502, 2020
doi.org/10.1111/jth.15010
 36. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y,
Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M.
Characteristics behaviors of
coagulation and fibrinolysis -
39 - markers in acquired
thrombotic thrombocytopenic
purpura. *J Intensive Care Med.*
36, 436-442, 2021
doi:10.1177/0885066619899637.
 37. Tarasco E, Lukas Bütikofer L,
Friedman KD, George JN,
Hrachovinova IV, Knöbl P,
Matsumoto M, von Krogh AS,

- AebiHuber I, Cermakova Z, GórskáKosicka 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 doi.org/10.1182/blood.2020009801
38. 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*. 137:1855–1861, 2021. doi:10.1182/blood.2020009150.
39. 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
40. Masashi Akiyama, Yuka Eura, Koichi Kokame: Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13. *Thromb. Res.* 219, 49–59 (2022)
41. Kazuya Sakai, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto: Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately reduce long-term microvascular events in Japanese patients with congenital TTP. *Br. J. Haematol*. 194, 444–452 (2021)
42. Kazuya Sakai, Yoshihiro Fujimura, Yasuyuki Nagata, Satoshi Higasa, Masato Moriyama, Ayami Isonishi, Mutsuko Konno, Michiko Kajiwar, Yoshiyuki Ogawa, Shigehiko Kaburaki, Tomoko Hara, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kinta Hatakeyama, Masanori Matsumoto: Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 18, 2929–2941 (2020)
43. 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.

和文

- 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 酒井和哉, 松本雅則. 【指定難病 - 37 - 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 宮川義隆, 後天性 TTP の治療, 日本血栓止血学会誌, 33:414-420, 2022
12. 宮川義隆, カプラシマブ: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
13. 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
14. 宮川義隆, 血栓性微小血管症の基礎知識 日本集中治療医学会雑誌, 27:841-844, 2020
15. 宮川義隆, 免疫性血小板減少症, 周産期医学, 50:175-177, 2020
16. 宮川義隆, COVID-19 関連凝固異常

- 症、血栓性血小板減少性紫斑病、Xa 因子阻害薬に対する特異的中和薬, 日本血液学会雑誌, 109:2477-2483, 2020
17. 宮川義隆, 血栓性血小板減少性紫斑病に対する新規治療, 血液内科, 81:518-521, 2020
 18. 宮川義隆, TTP 診療の最前線, 臨床血液, 61:1331-1337, 2020
 19. 宮川義隆, 非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療, 日本内科学会雑誌, 109:1363-1369, 2020
 20. 宮川義隆, 血栓性血小板減少性紫斑病の治療, 日本血栓止血学会誌, 31:28-36, 2020
 21. 立衿良崇, 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
 22. 立衿良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）.Thrombosis Medicine 11, 289- 297, 2021
 23. 加藤規利, 立衿良崇, 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.
 24. 酒井 和哉、松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態、診断と治療 日本内科学会雑誌 109(7) 1355-1362, 2020
 25. 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療 臨床血液 61(5) 529-535, 2020
 26. 宮田敏行, 小亀浩市. TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. 日本血栓止血学会誌 31, 17-27, 2020
 27. 加藤規利、立衿良崇、丸山彰一. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療 .Thrombosis Medicine 10, 225-231, 2020
 28. 宮田敏行, 小亀浩市: TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. 日本血栓止血誌, 31, 17-27 (2020)
 29. 加藤規利、立衿良崇、丸山彰一 aHUS の病態と臨床 日本血栓止血学会誌 2020; 31(1): 45-54
 30. 立衿良崇、加藤規利、丸山彰一 aHUS プロフェッショナル腎臓内科学 中外医学社 2020
 31. 加藤規利、立衿良崇、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断と治療: Thrombosis Medicine vol.10 no. 3 p.225-231, 2020 先端医学社
 32. 立衿良崇、加藤規利、丸山彰一：非典型溶血性尿毒症症候群（指定難病 109）: Thrombosis Medicine vol.11 no. 1 p. 289-297, 2021 先端医学社
 33. 立衿良崇、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

34. 加藤規利, 立峯良崇, 丸山彰一: 非典型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 Vol. 91No.1 p.94-102, 2021 東京医学社

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. 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

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
10. 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
 11. 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 - 38 - 病(TTP)症例. 第43回日本血栓止血学会学術集会 2021.5. Web
 12. 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)
 13. 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
 14. 松本雅則. 動脈血栓症治療のためのVWF A1ドメインと血小板GPⅡb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
 15. 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
 16. 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効性. 第 83 回日本血液学会学術集会. 2021.9. Web
17. 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)
18. 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)
19. 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) - 39 -
20. 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)
21. 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 久保 政之、松本雅則. 種々の血小 板減少症の病態と血小板輸血:TTP と 血小板輸血. 第 68 回日本輸血・細胞 治療学会学術総会, 札幌コンベンシ ョンセンター (WEB 開催), 2020 年 5 月 28 日～30 日
22. 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 因子異常症からみた血 - 40 - 栓止血制御機構—出血と血栓の両方 向への ADAMTS13 の重要性. 第 42 回 日本血栓止血学会学術集会. 大阪国 際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日～20 日
23. 松本雅則. ADAMTS13 検査と TTP の治 療. 第 42 回日本血栓止血学 会学術集 会. 大阪国際会議場 (WEB 開催). 2020 年 6 月 18 日～20 日
24. 酒井和哉、松本雅則. 先天性血栓 性血小板減少性紫斑病患者におけ る 新鮮凍結血漿定期輸注療法の現 状と 問題点. 第 42 回日本血栓止 血学会学 術集会. 大阪国際会議場 (WEB 開催) 2020 年 6 月 18 日

- ～20 日
25. 秋山正志・樋口(江浦)由佳・小亀浩市. 新規 ADAMTS13 クリアランス受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の機能解析. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
 26. 三島 優一・秋山 正志・小亀 浩市. 肝 星細胞における ADAMTS13 の遺伝子発 現調節. 第 42 回日本血栓止血学会学 術集会, 大阪, 2020 年 6 月 18-20 日
 27. 松田 安史、近澤 亮、位田 奈緒子、森田 美穂子、細野 奈穂子、白藤 文、吉田 好雄、朝倉 英策、松本 雅則、山内 高弘. 診断に苦慮した成人発症型先天性 TTP の一例. 第 21 回日本 検査血液学会学術集会 (WEB 開催) 2020 年 7 月 11 日～12 日
 28. E. Tarasco, L. Bütikofer, G. Sinkovits, Z. Prohászka, A.S. von Krogh, P.N. Knöbl, K.D. Friedman, J.N. George, I. Aebi-Huber, K.A. Jalowiec, Z. Cermakova, M. Górská-Kosicka, J. Windyga, I. Hrachovinova, C.R. Largiadèr, M. Matsumoto, B. Lämmle, J.A. Kremer Hovinga. Severity of Acute Events in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP) with or without Regular Plasma Prophylaxis: Results from the International Hereditary TTP Registry. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL. 2020 年 7 月 12 日～14 日 10)
 29. M. Kubo, K. Sakai, Y. Yoshii, M. Hayakawa, M. Matsumoto. Rituximab Prolongs the Time to Relapse in Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Analysis of Off-Label Use in Japan. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL, 2020 年 7 月 12 日～14 日
 30. 松本 雅則. TTP (血栓性血小板減少性 紫斑病) に対する新規治療法. 第 12 回 日本血液疾患免疫療法学会学術集会, 千里ライフサイエンス センター, 2020 年 9 月 12 日
 31. 松本 雅則. 集中治療領域における - 41 - TMA の鑑別診断と治療第 48 回日本集 中治療医学会学術集会. Web 会議. 2021 年 2 月 12 日
 32. Masanori Matsumoto. Presentations Pathophysiology and Management of Congenital TTP

- (Upshaw-Schulman Syndrome). The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021 年 3 月 19 日
33. Masanori Matsumoto. Presentation A 20-Year Study of Thrombotic Microangiopathy Using a Japanese Registry. The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021 年 3 月 19 日
 34. 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシーク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, 2022 年 6 月 23-25 日.
 35. 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体は V-ATPase V0a1 によって制御される膜分離を経て形成される. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022 年 6 月 23-25 日.
 36. 小亀浩市: DIC/TMA 関連分子の遺伝子解析・検査. 第 16 回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, オンライン, 2022 年 2 月 19 日.
 37. 秋山正志, 小亀浩市: ADAMTS13 および VWF のエンドサイトーシスに関わる Siglecs の機能解析. 第 43 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2021 年 5 月 27-29 日.
 38. Neki R, Ida K, Maruyama K, Tsuji A, Miyata T, Kokame K: Phenotypic and genetic assessment in thrombotic patients with inherited thrombophilia at Genetic Counseling Division. The 29th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Online, July 17-21, 2021.
 39. 秋山正志, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: 新規 ADAMTS13 クリアランス受容体 SIGLEC5 および SIGLEC14 の機能解析. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020 年 6 月 18-20 日.
 40. 三島優一, 秋山正志, 小亀浩市: 肝星細胞における ADAMTS13 の遺伝子発現調節. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会, オンライン, 2020 年 6 月 18-20 日.
 41. 中居杏奈、宮部陽永、渡邊健太郎、川嶋萌、唐澤一徳、森山能仁、内田啓子、新田孝作、土谷健、丸山彰一、加藤規利: 出産後に非典型溶血性尿毒症症候群を発症し血漿交換療法と eculizumab 投与にて奏功した 1 例: 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会 2021 年 6 月 4 日、横浜市
 42. 立俣良崇、今泉貴広、加藤規利、道端伸明、康永秀生、丸山彰一: 本邦 aHUS の診断と治療に関する診療実態: DPC データ研究: 第 51 回日本腎

臓学会西部学術大会 2021 年 10 月
16 日 完全 WEB 開催

43. 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、神戸市
44. 田崎優子 1, 2 辻本弘 3 横山忠史 2 日高義彦 3 加藤規利 4 丸山彰一 4 井上徳光 3 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 2023/6 大阪

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