

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

研究分担者：宮川 義隆 埼玉医科大学

小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所

丸山 彰一 名古屋大学

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

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5年度は以下の1) -5) について実施した。

- 1) TMA における ADAMTS13 解析・TTP 症例の集積
- 2) 後天性 TTP 前向きコホート
- 3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析
- 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成
- 5) TTP/aHUS の臨床個人調査票を用いた疾患解析

これらは、前年度からの継続課題が多く、概ね順調に計画を進めている。

それ以外に、前年度に完成させた TTP 診療ガイド 2023 と aHUS 診療ガイド 2023 を出版し、臨床現場での周知を図った。また、リツキシマブの保険適用が後天性 TTP の再発難治となっていることから、急性期で使用できず臨床現場で問題となっている。希少疾患であるため、新たに医師主導治験を行うことは困難であり、公知申請を目指して厚生労働省への申請を行った。

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5年度は以下のように1) -5) について計画し、実施した。この5つの項目以外にも、昨年度に完成したTTP診療ガイド2023とaHUS診療ガイド2023を出版し、広く臨床医へ周知を図った。さらにリツキシマブの適応拡大のために、日本血液学会を通じて公知申請を厚生労働省に行った。

1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積(松本)

奈良医大輸血部では、1998年より日本国内の医療機関からの依頼により、TTPの診断や治療方法の選択のためにADAMTS13活性とインヒビターの測定を行っている。

2) 後天性TTP前向きコホート(松本)

後天性TTPの臓器障害を長期に観察するため、前向きに後天性TTPコホート研究を今後3年間で30例を集積する計画を開始した。参加施設は、現状で全国の医療機関11施設である。

3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析(小亀)

国立循環器病研究センターで先天性TTP疑い症例における解析を、サンガー法と次世代シーケンサーを組み合わせ実施した。従来の検査方法で遺伝子異常が発見できていない症例で新たな解析方法の開発を目指している。

4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成(丸山)

名古屋大学腎臓内科で、ヒツジ溶血性試験、H因子抗体の検査を行いaHUSの診断を行い、症例の集積を行った。遺伝子解析は、かずさDNA研究所と連携し、遺伝子解析の結果を共有しているとともに、発見されたバリエーションの病的意義について患者主治医にアドバイスしている。

5) TTP/aHUSの臨床個人調査票を用いた疾患解析(宮川、丸山)

TTP、aHUSの臨床個人調査票を調査し、症例数の推移や日本の疾患の特徴を解析する。

(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・TTP症例の集

1998年7月から開始した奈良医大TMAレジストリは、2023年12月末までに1671例となった(表1)。2023年の1年間で36例TMAは増加した(図1)。増加した症例のうち、ADAMTS13活性が10%未満のTTP症例は32例であった。

今年度に登録のあったTTP症例の多くは、カプラシズマブ使用例であり、薬剤の中止時期の判断のために、我々のところへ測定が依頼があった症例である。カプラシズマブの使用例は、非使用例に

比べて血小板正常化までの期間が短くなる。この結果、血漿交換の回数や終了までの日数が短くなる。一方で、カプラシズマブ使用例の ADAMTS13 活性は、非使用例に比べて有意に回復が遅れることを明らかにした（詳細は松本の個別報告に記載）。

2) 後天性 TTP 前向きコホート

後天性 TTP 症例では、脳、心臓、腎臓などの虚血性の臓器障害が発生する。ただし、多くの症例は急性期のみで臓器障害が明らかであり、慢性期になると大きな障害を残さない。そのため、長期にわたる観察は少ない。日本人での後天性 TTP の臓器障害を長期に観察する研究を計画した。2022 年 12 月から症例登録を開始し、現在までに登録が終了したのが 8 例であり、登録予定を含めると全部で 16 例となり、計画通りに症例登録は進捗している。次年度はヒストリカルコントロールの登録を開始するが、この症例はわれわれの TMA レジストリから参加施設の症例を選択して依頼する。

3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

本年度は 1 例の先天性 TTP 患者において PCR ダイレクトシーケンス法で ADAMTS13 遺伝子解析を行い、p. C908 と pC1130S という 2 つのバリエーションを発見した。p. C908 は母親に、pC1130S は父親にも発見され、複合ヘテロ接合体異常であることが明らかとなった pC1130S バリエーションは今までに報告されていないものであった。

PCR ダイレクトシーケンス法の他に、現在までに遺伝子異常が明らかにな

っていない 4 例の症例を解析するため、ロングリードシーケンス法の確立を行った。それによって、従来の方法では異常が明らかにできなかった 1 例において、*de novo* のバリエーションを本年度発見し複合ヘテロ接合体異常であることを確認した。（詳細は小亀先生の個別報告に記載）

4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成

名古屋大学腎臓内科で本年度は 51 例の aHUS 疑い症例の相談を受け、53 件のヒツジ赤血球溶血試験などの検査を実施した。aHUS と診断した症例は 15 例と多く、遺伝子異常の内訳は、バリエーションあり 6 例、なし 7 例、未検査 2 例であった。

5) TTP/aHUS の臨床個人調査票を用いた疾患解析

TTP、aHUS の臨床個人調査票を調査し、症例数の推移や日本の疾患の特徴を解析するため、申請準備中である。

6) ガイドラインの臨床への周知

昨年度完成させた TTP 診療ガイド 2023 と aHUS 診療ガイド 2023 を出版し、臨床現場への周知を図った。まず、TTP 診療ガイド 2023 は、日本血液学会の雑誌である臨床血液 2023 年 6 月号に掲載した。続いて、その英語版も作成し日本血液学会の英文雑誌 Int J Hematol の 11 月号に掲載された。一方、aHUS 診療ガイド 2023 は 2023 年 6 月に東京医学社から出版された。

7) リツキシマブの適応拡大

日本の現状として、リツキシマブは後天性 TTP の再発難治症例にのみ使用

可能である。ただし、海外では急性期から血漿交換、副腎皮質ステロイド、カプラシズマブと同時に使用されている。日本では急性期に保険適用が無いため、1で記載したようなカプラシズマブ使用時に ADAMTS13 活性回復遅延が起こるのではないかと考えている。そのため、急性期の保険適用を取得したいが、希少疾患のため治験等の実施は困難である。そのため、海外で使用されることから公知申請を目指すことになった。まず、日本血液学会の診療委員会で審議を受け、2024年3月に日本血液学会から厚生労働省への申請を行っていただいた。

D. 考察

本年度の計画は、継続の課題が多くおおむね計画通りに進捗した。

まず、TMA レジストリは本年度 36 例増加し、1671 例となった。これは、世界最大のレジストリであり、我々に多くの情報をもたらしてくれる。本年度は新規薬剤カプラシズマブが日本でも本格的に使用できるようになった。この薬剤の使用により、血小板数などの臨床所見は早期に回復しているが、病気の本体である ADAMTS13 活性が回復していないという現象が認められ、注意が必要である。そのため、カプラシズマブ使用中は1週間に一度は ADAMTS13 活性が回復しているかどうかを確認し、カプラシズマブの中止時期を判断する必要がある。ADAMTS13 活性が回復していない時期に血小板数のみでカプラシズマブを中止すると再発する可能性が高い。本年度のその相談を受けるために TMA レジストリへの登録症例数が増えたと考えてい

る。

TTP の前向きコホートに関しても、カプラシズマブを使用するために症例経験が多い施設に後天性 TTP 症例が多く集まり、登録が増えた可能性がある。3 年で 30 例の登録を目標としており、希少疾患であるが目標達成を目指している。次年度からヒストリカルコントロールの症例登録を開始するが、こちらの方は症例の把握はできているので達成可能と考えている。このコホートの開始は、日本でのカプラシズマブの開始時期とほぼ一致しているので、長期の臓器障害へのカプラシズマブの効果を評価できると期待している。

先天性 TTP に対する ADAMTS13 遺伝子解析は、本年に発見した 2 例のうち 1 例でダイレクトシーケンスを行い、複合ヘテロ接合体異常を発見した。さらに本年は、ダイレクトシーケンス法とゲノム定量 PCR 法で遺伝子異常を明らかにできなかった先天性 TTP 4 例のうち 1 例で遺伝子異常を明らかにすることができた。新たに開発したロングリードシーケンス法で両親には発見されていない *de novo* の遺伝子異常を同定し、複合ヘテロ接合体異常であることを明らかにした。

aHUS レジストリは奈良医大から東大に移り、2020 年から現在の名古屋大学腎臓内科で活動している。本年度は 51 例の aHUS 疑い症例の相談を受け 15 例で aHUS と診断した。症例数も増えており、名古屋大学での活動が広く認知されるようになったと考えられる。

臨床個別調査票の解析に関しては、

本年度に厚労省に申請予定であったが、体制が整わず次年度になったが、次年度に解析予定である。

その他、ガイドラインの出版やリツキシマブの適用拡大の公知申請も行うことができ、当初計画以外に研究を進めることができたと考えている。

E. 結論

前年度からの継続項目が多く、概ね順調に進捗できている。2024年3月に遺伝子組み換え ADAMTS13 が先天性 TTP に対して保険承認され、次年度に臨床で利用が開始される。今までにない全く新しい製剤であるので、予期せぬ副反応が出ないように適正な使用を見守っていく必要があると考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表 英語論文

1. Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 21(3) 616-628 2023.
doi.10.1016/j.jtha.2022.09.002
2. Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M. Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. *Res Pract*

Thromb Hae. 7(2) 100076-100076, 2023.

doi.10.1016/j.rpth.2023.100076

3. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. 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(3) 366-377, 2023.
doi.10.1007/s12185-022-03495-6
4. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J.* 21(1) 43-43 2023.
doi.10.1186/s12959-023-00489-0
5. Suzuki M, Shimosawa K, Yagasaki H, Ueno M, Hirai M, Matsumoto M, Morioka I. A robust response to high-dose plasma, prednisolone, and rituximab in an infant with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* e30416, 2023.
doi.10.1002/pbc.30416.

6. Uchida A, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H, Katayama Y, Matsumoto M. Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *J Obstet Gynaecol Re.* 49(12) 2969-2974, 2023. doi.10.1111/jog.15793
7. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K. The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 29:1-8, 2023.
8. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 7(1) 131-140, 2023. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
9. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M. Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv.* 2023012451. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012451.
10. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 117(3) 331-340, 2023
11. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 12(10) 2023. doi.10.3390/jcm12103365
12. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol.* 118(5):529-546, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0.
13. Röth A, Broome CM, Barcellini W, Tvedt THA, Miyakawa Y, D'Sa S, Cella D, Bozzi S, Jayawardene D,

- Yoo R, Shafer F, Wardecki M, Weitz IC. Long-term sutimlimab improves quality of life for patients with cold agglutinin disease: CARDINAL 2-year follow-up. *Blood Adv.* 2023 Oct 10;7(19):5890-5897
14. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, Kuter DJ, Jilma B, Tvedt THA, Weitz IC, Yoo R, Jayawardene D, Vagge DS, Kralova K, Shafer F, Wardecki M, Lee M, Berentsen S. Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. *Am J Hematol.* 2023 Aug;98(8):1246-1253.
15. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, Carpenedo M, Kuter DJ, Al-Samkari H, Bussel JB, Godar M, Ayguasanosa J, De Beuf K, Rodeghiero F, Michel M, Newland A; ADVANCE Investigator Study Group. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Nov 4;402(10413):1648-1659.
16. Shindo R, Abe R, Oku K, Tanaka T, Matsueda Y, Wada T, Arinuma Y, Tanaka S, Ikenoue T, Miyakawa Y, Yamaoka K. Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature. *Immunol Med.* 2023 Dec;46(4):182-190.
17. Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Ko Sakatsume, Tsuyoshi Doman, Mihoko Yamashita, Kota Goto, Masaki Tateishi, Misako Suzuki, Ryutaro Shirakawa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yasunori Kawate, Mizuki Miura, Hiroshi Takiguchi, Yoshimitsu Soga, Shin-ichi Shirai, Kenji Ando, Yoshio Arai, Takaharu Nakayoshi, Yoshihiro Fukumoto, Hiroyuki Takahama, Satoshi Yasuda, Toshihiro Tamura, Shin Watanabe, Takeshi Kimura, Nobuhiro Yaoita, Hiroaki Shimokawa, Yoshikatsu Saiki, Koichi Kaikita, Ken-ichi Tsujita, Shinji Yoshii, Hiroshi Nakase, Shin-ichi Fujimaki, Hisanori Horiuchi: von Willebrand factor Ristocetin cofactor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 8, 102284 (2023)
18. Kazuki Fukuma, Hiroshi Yamagami, Masafumi Ihara, Tomotaka Tanaka, Toshiyuki Miyata, Shigeki Miyata,

- Koichi Kokame, Kunihiro Nishimura, Yuriko Nakaoku, Haruko Yamamoto, Mikito Hayakawa, Kenji Kamiyama, Yukiko Enomoto, Ryo Itabashi, Eisuke Furui, Yasuhiro Manabe, Masayuki Ezura, Kenichi Todo, Kazuo Hashikawa, Shin-ichiro Uchiyama, Kazunori Toyoda, and Kazuyuki Nagatsuka: P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study. *J. Atheroscler. Thromb.* 30, 39-55 (2023)
19. Akihiro Tsuji, Toshiyuki Miyata, Akihiro Sekine, Reiko Neki, Koichi Kokame, Tsutomu Tomita, Yumi Kashima, Ryotaro Asano, Jin Ueda, Tatsuo Aoki, and Takeshi Ogo: Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance. *Intern. Med.* 62, 885-888 (2023)
- 日本語論文
6. 松本 雅則, 宮川 義隆, 小亀 浩市, 上田 恭典, 和田 英夫, 日笠 聡, 八木秀男, 小川孔幸, 酒井和哉, 宮田敏行, 森下英理子, 藤村 吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. *臨床血液* 58 (4), 271-281, 2023
7. 山田 真也, 松本 雅則. 「ADAMTS13 活性/ADAMTS13 インヒビター」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1005-1008, 2023
8. 山田 真也, 松本 雅則. 「溶血性尿毒症症候群(HUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1121-1124, 2023
9. 山田 真也, 松本 雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1125-1129, 2023
10. 山田 真也, 松本 雅則. 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて. *腎と透析*. 2023年95巻増刊号, 294-299.
11. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【血栓・止血の異常を理解する-広くて深い基礎知識】 [Chapter 2] 血栓止血に関連する疾患 B. 血小板が減少する血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. *内科*. 132: 752-755, 2023
12. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント】 血栓性疾患(先天性・後天性) 後天性血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 溶血性尿毒症症候群(HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). *Medical Practice*. 40: 928-932, 2023
13. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群 III* 44-48, 2023
14. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. TMA の診断と治療. *日本血栓止血学会誌(0915-7441)* 34(6) 641-653,

- 2023
15. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 松本 雅則. TTP/HUS の発症メカニズム. *Thrombosis Medicine*(2186-0327)13(4) 259-263, 2023
 16. 中村 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. COVID-19 ワクチンと TTP(新規発症と再燃). *Thrombosis Medicine*(2186-0327)13(3) 180-184, 2023
 17. 齋藤 健貴, 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床検査*. 68(2)134-143, 2024
 18. 秋山正志, 小亀浩市: von Willebrand 因子・ADAMTS13 研究における最近の進歩. *Thromb. Med.*, 印刷中 (2024)
- 2. 学会発表**
1. 松本 雅則 後天性 TTP は血漿交換無しで治療が可能か? 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023 年 5 月 11 日
 2. 松本 雅則. 国内の血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療の現状、第 45 回日本血栓止血学会学術集会. 2023 年 6 月 15 日
 3. 松本 雅則. aHUS の診断と治療を再確認する —aHUS 診療ガイド 2023 をもとに、第 45 回日本血栓止血学会学術集会、2023 年 6 月 17 日
 4. Masayuki Kubo, Kazuyasu Konko, Emi Kinoshita, Satoshi Uemae, Katsushi Kobayashi, Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto. Evaluation of a novel ADAMTS13 activity reagent using fully automated analyzer. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023 年 6 月 25 日
 5. Paul Coppo, Parth Patwari, Björn Mellgård, Hong Li, Marie Scully, Masanori Matsumoto, Jerzy Windyga, Thomas L Ortel, Spero Cataland, Paul Knoebl, Ziqiang Yu, Linda T Wang. Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic thrombo-cytopenic purpura: interim analysis from phase 3b continuation study. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023 年 6 月 25 日
 6. Shinya Kobayash, Masami Yamamoto, Atsushi Otani, Shinichi Ochi, Hideo Yagi, Fumihiko Nakamura, Kenki Saito, Masayuki Kubo, Masanori Matsumoto. The experiences of three patients with immunemediated TTP treated with caplacizumab in our hospital, 第 85 回日本血液学会学術集会” 2023 年 10 月 13 日
 7. Kazunori Imada , Yoshitaka Miyakawa , Satoshi Ichikawa , Hitoji Uchiyama, Yasunori Ueda, Yasuhiro Hashimoto , Masashi Nishim, Sayaka Tahara, Masanori Matsumoto. ADAMTS13 activity in a phase 2/3 study in Japanese

- patients with iTTP treated with caplacizumab, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
8. Kenki Saito, Masayuki Kubo, Kazuya Sakai, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Caplacizumab might delay the recovery of ADAMTS13 activity levels in Japanese patients with iTTP, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
 9. Naoki Akashi, Yuri Miyazawa, Yoshiyuki Ogawa, Genya Yoshida, Shuhei Kanay, Yohei Osaki, Masanori Matsumoto. Angio-immunoblastic T-cell lymphoma complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura during relaps, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
 10. 松本雅則, 明日から活かせる後天性 TTP 治療戦略～TTP 診療ガイド 2023 の改定のポイント～第 67 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会, 2023 年 11 月 18 日
 11. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 11 日
 12. Paul Coppo, Michaël Bubenheim, Ygal Benhamou, Linus A. Voelker, Paul T. Brinkkoetter, Lucas Kühne, Paul N. Knoebl, Maria Eva Mingot, Maria Cristina Pascual Izquierdo Javier De La Rubi, Julio Del Rio Garma, Shruti Chaturvedi, Camila Masias, Marshall Mazepa, X. Long Zheng Gyorgy Sinkovits, Marienn Reti Christopher J. Patriquin, Katerina Pavenski, Tiago Boechat, Joao Farias, Eduardo Flavio Oliveira Ribeiro, Michaela Larissa Lobo de Andrade, Agnès Veyradier, Bé-rangère Joly Sr., Pharm D, Raïda Bouzi, Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Ilaria Mancini, Pasquale Agosti, , Flora Peyvandi, Matthew James Stubbs, Amjad Hmaid, Sobia Sharif, Sharif, Tina Dutt, Spero Cataland, Bernhard Lammle, Marie Scully. Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 10 日
 13. Marissa Schraner, Erika Tarasco,

- Odile Stalder, Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Insight into the Natural History of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Short- and Long-Term Outcomes in a Longitudinally Followed Large Patient Cohort of the International Hereditary TTP Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日
14. Marissa Schraner, Erika Tarasco, Odile Stalder Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日
15. 久保 政之、松本 雅則. 化学発光酵素免疫測定装置を用いた新規ADAMTS13 活性迅速検査の有用性、第18回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム、2024年2月17日
16. 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: Long range PCRを用いたロングリードシーケンシングのフェージング攻略法. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日
17. 秋山正志, Teena Bhakuni, 小亀浩市: プロテインSとTAM受容体を介した血管内皮細胞における血液脳関門保護機能. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日
18. 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードのターゲットシーケンシングと全ゲノムシーケンシングを併用したADAMTS13遺伝子解析. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
19. 叶盛, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: VWF 遺伝子解析の困難性を克服するロングリードシーケンシング法の構築. 第45回日本血栓

- 止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
20. 丸山慶子, 小亀浩市: プロテイン S 遺伝子のイントロン 1 に同定した転写調節領域の機能解析. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
21. 山崎泰男, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体の形成過程で内腔は V-ATPase により酸性化される. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
22. 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一: 大動脈弁狭窄症に随伴する後天性フォンヴィレブランド症候群の診断における VWF:RCo/VWF:Ag の有用性についての検討. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
23. 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一. 大動脈弁狭窄症症例における凝固第 VIII 因子活性とフォンヴィレブランド因子活性 (VWF:RCo)、抗原量 (VWF:Ag) の関係についての検討. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
24. Hisanori Horiuchi, Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori

Matsumoto, Yasunori Kawate, Shin-ichi Fujimaki: Comparison of VWF:RCo/VWF:Ag ratios with the VWF large multimer indices in patients with aortic stenosis. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Montreal, Canada, June 24-28, 2023

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移 (2023年末まで)

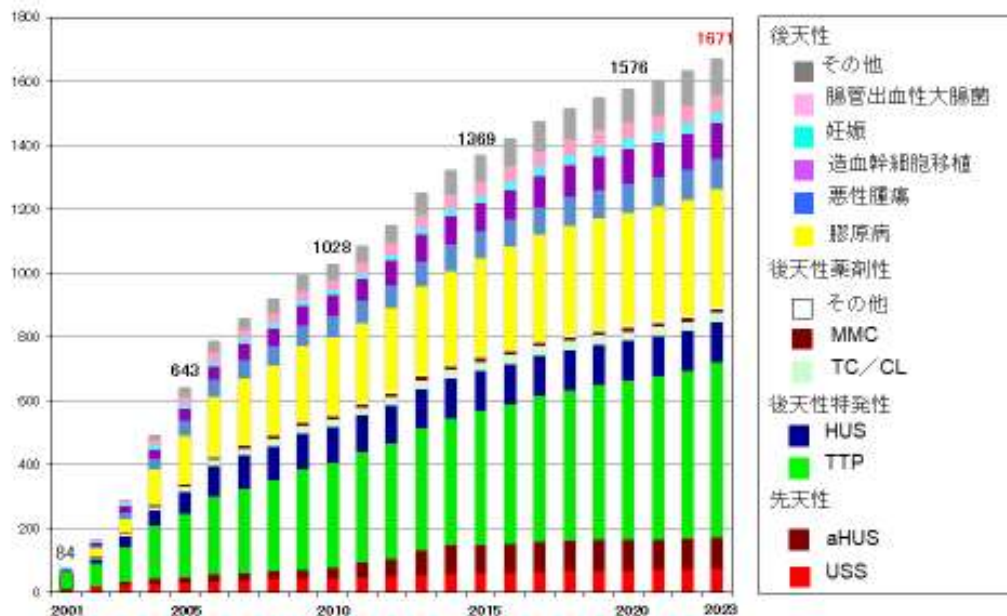


表1 TMA registry (n=1671) (奈良医大輸血部1998.7-2023.12)

	Congenital TMA (n=170)		Acquired TMA (n=1501)											Total (n=1671)
	USS (n=72)	aHUS (n=98)	Primary (n=675)		Secondary (n=826)									
			TTP (n=558)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/AD (n=371)	Malignancies (n=95)	HSCt (n=110)	Pregnancy (n=36)	STEC-HUS (n=54)	Others (LC, etc) (n=113)	
					TC (n=25)/CL (n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=71)	(n=94)	(n=550)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=371)	(n=95)	(n=110)	(n=36)	(n=54)	(n=113)	(n=1666)
<10	71	0	477	0	24	0	3	125	15	6	12	2	46	781
1年間の増加数	2	0	25	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	32
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	77	25	36	3	8	22	233
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	50	14	25	25	384
≥50	0	66	9	48	1	4	1	55	20	18	7	19	20	268
全体の年間増加数	2	1	25	0	0	0	0	6	0	0	1	0	1	36

TC: テクローニン症, CL: クロロピドグレル
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases
 HSCt: Hematopoietic stem cell transplantation
 STEC: shiga toxin-producing E.coli
 LC: liver cirrhosis