TTP の治療

松本雅則*

Management of TTP

Masanori MATSUMOTO

要約：血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、全身の微小血管に血小板血栓を生じる予後不良疾患である。無治療の場合は90%以上が死亡するが、血漿交換を実施することにより致死率が約20%になることが報告されている。TTPの病因として、von Willebrand 因子(VWF)の切断酵素であるADAMTS13欠損が報告された。後天性TTPでは、ADAMTS13に対する自己抗体が産生され、同酵素活性が低下することが明らかとなり、なぜ血漿交換が有効であるかの説明可能となった。血漿交換無効例も存在するが、治療後にADAMTS13自己抗体が上昇していることが血漿交換無効例で報告されている。無効例・再発例に対して、経験的にシクロフォスファミド、シクロスポリンなどが使用されてきたが、最近ではCD20に対するモノクローナル抗体リツキシマブの有効性が報告されている。

Key words: TTP, ADAMTS13, plasma exchange, rituximab

1. はじめに

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て発症する疾患である。従来は、細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia: MAHA)、血小板減少、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状の古典的5徴候で診断されていたが¹⁾、最近では5徴候がすべて揃わない症例もTTPと同様の病態であり、他に原因のないMAHAと血小板減少の2徴候で本疾患を疑うことが重要と考えられている²⁾。また、von Willebrand 因子(VWF)切断酵素であるADAMTS13の活性測定法が簡便になったことにより、同活性著減によって診断されることもある。ADAMTS13活性が著減すると、血管内皮細胞から分泌直後の超高分子量VWF重合体(unusually large VWF multimers: UL-VWFM)が切れ残り、ずり応力の高い微小血管で血小板と結合して血小板

血栓が形成されることが明らかになった。TTPは、無治療の場合には致死率90%以上の予後不良疾患であるが¹⁾、血漿交換療法が有効であることが示され、現在では致死率は20%程度となっている^{3,4)}。

2. TTPの病態解析と治療法の進歩

TTPと考えられる最初の症例は、今から90年前の1924年にニューヨークの医師Eli Moschcowitzによって報告されている⁵⁾。16歳の少女が、上肢の脱力で発症し、貧血、発熱、上下肢の不全麻痺、顔面神経麻痺などを認め、肺水腫などにより約1週間の急激な経過で死亡した。病理解剖の結果、心、肝、腎の細動脈や毛細血管に多数の硝子様血栓が認められた。これ以降も、同様の症例報告が散見されるが、当時は有効な治療法は報告されていない。1959年にRubinsteinら⁶⁾が、新鮮血を用いた交換輸血がTTP症例では有効であることを報告した。また、1977年にはBukowskiら⁷⁾は、全血ではなく血漿を用いても有効であることを報告した。当時の血漿交換は、少量の血漿を用いたものであったが、その後血漿交換の自動機器の発達に伴い、大量の血漿を交換できるようになった。1991年にカナダのグルー

*責任者連絡先：

奈良県立医科大学 輸血部
〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
Tel: 0744-22-3051, Fax: 0744-29-0771
E-mail: mmatsumo@naramed-u.ac.jp

表1 後天性 TTP における血漿交換と血漿輸注の比較

		血漿交換	血漿輸注	両群比較
症例数		51	51	
FFP 投与量	循環血漿量		初日 30 mL/kg/日	血漿交換群は血漿輸注群の3倍投与量
	1.5 倍 3 日間 1 倍 9 日目まで 4 日		その後 15 mL/kg/日 9 日目まで	
9 日目	治療反応	24(47%)	13(25%)	P=0.025
	死亡	2(3.9%)	8(16%)	P=0.035
6 カ月後	治療反応	40(78%)	25(49%)	P=0.002
	死亡	11(22%)	19(37%)	P=0.036

(文献3より作成)

プ³⁾が、血漿交換と血漿輸注の前向き比較試験を行い、TTP において血漿交換療法が有効であることが確立された(表1)。しかし、当時は TTP の病態が明らかでは無く、なぜ血漿交換が有効であるのか、説明ができなかった。

1982 年にアメリカの Moake ら⁸⁾が、TTP の患者血漿中に UL-VWFM が存在することを報告し、TTP と VWF の関連が予想された。その後、宮崎医大の浅田ら⁹⁾は、TTP 患者に認められる血栓は VWF を主体とした血小板血栓であることを報告した。1996 年に ADAMTS13 活性測定法が確立され、1998 年に TTP 患者では ADAMTS13 活性が著減することが示された^{10, 11)}。先天性 TTP(Upshaw-Schulman 症候群：USS)では ADAMTS13 遺伝子に異常があることが原因で^{12, 13)}、後天性 TTP では ADAMTS13 に対する自己抗体(インヒビター)によって同活性が著減することが示された^{10, 11)}。

これらの ADAMTS13 による病態解析の結果、後天性 TTP に血漿交換が有効である理由が説明できるようになった。その理由として、血漿交換による血漿除去で 1)ADAMTS13 抗体、2)UL-VWFM、3)炎症性サイトカインなどの除去が行われ、血漿交換による血漿輸注により 4)ADAMTS13、5)正常分子量の VWF の補充などの効果が予想されている¹⁴⁾。なお、後天性 TTP に対する FFP の輸注のみの治療に関しては、表1に示すように血漿交換に比べて効果が劣ることは明らかであり、血漿交換がすぐできない時などに適応は限られる。

後天性 TTP においては、ステロイドなどの免疫

抑制剤が経験的に使用されてきた。ADAMTS13 による病態解析の結果、自己免疫疾患であることが明らかになったことにより、ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する意味で有効であると考えられる。しかし、ステロイドの有効性に関するエビデンスは示されておらず、使用法に関するコンセンサスも得られていない。多くの症例でステロイドパルス療法やプレドニン 1 mg/kg 内服などが血漿交換と併用されている。また、血小板が回復する時期に血小板血栓を予防するため抗血小板薬を使用する場合がある。血小板数が 5 万/ μ L 以上に回復した後、アスピリンを少量内服させるが¹⁵⁾、血小板数が 5 万未満の場合は出血症状の出現が危惧されるため使用を控える。

3. 後天性 TTP の難治例・再発例に対する新規治療

後天性 TTP の治療は血漿交換療法が中心であるが、その治療の問題点として自己抗体の対応抗原である ADAMTS13 を投与して暴露することである。血漿交換によって自己抗体は除去されるが、新たに外因性に抗原刺激を行い、抗体産生を亢進させる可能性がある。実際にわれわれの経験でも血漿交換によって血小板数が上昇しても、その後も血漿交換を継続しているにも関わらず、血小板数が低下することがある。このような症例で ADAMTS13 活性とインヒビターを頻回に測定した所、抗 ADAMTS13 インヒビター力価が血漿交換開始後 7-10 日目頃に急上昇している場合があり(図1)、ADAMTS13 inhibitor

図1 難治性・後天性 TTP における ADAMTS13 インヒビターの推移

症例は 36 歳，女性。入院時に血小板減少と溶血性貧血を認め，第 5 病日に意識障害が出現し，血漿交換を開始した。意識障害は一旦回復したが，第 9 病日に再度混迷状態となった。ADAMTS13 を解析したところ，インヒビターが血漿交換前の 1.8 BU/mL から第 11 病日には 5.8 BU/mL と急激な上昇を認め，ADAMTS13 inhibitor boosting と診断した。第 13 と 19 病日にリツキシマブ投与を行い，臨床所見は軽快した。mPSL：メチルプレドニゾロン，PSL：プレドニゾロン，CyA：シクロスポリン（文献 17 より改変）

boosting と呼ばれている^{16, 17)}。また，後天性 TTP では血漿交換が著効し完全寛解に至っても，再発率が高く，後天性 TTP で約 1/3 の症例に再発が認められることが報告されている¹⁸⁾。再発率に関しては，ADAMTS13 活性著減例の方が高く，海外からの報告では著減例で 34%，非著減例で 4%であった¹⁸⁾。このような不応例や再発例に対して，経験的にシクロフォスファミド，ビンクリスチン，シクロスポリンなどの免疫抑制剤が使用されることが多かった。これらの薬剤の効果については症例報告程度で，後天性 TTP に対する質の高いエビデンスは得られていない。

自己抗体による ADAMTS13 活性著減例に再発が多いことが明らかとなり，特異的な抗体抑制療法として，リツキシマブが注目されるようになった。リツキシマブは CD20 に対するキメラ型モノクローナ

ル抗体で，リンパ腫への米国での承認は 1997 年，日本では 2001 年であった。後天性 TTP に対するリツキシマブの使用報告は，海外では 2002 年頃から症例報告され¹⁹⁾，本邦でも 2005 年頃から報告が散見される²⁰⁾。報告の多くは再発例であるが，初発例で血漿交換に不応例も含まれている^{19, 21)}。また，多くの症例が自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減している症例であり，自己抗体を抑制するという明確な理由で使用されている。その後，前向き研究が実施され²²⁾，頻回の再発を繰り返す，寛解期にも ADAMTS13 インヒビターが残存した 5 症例に対してリツキシマブを使用し，インヒビターの消失と 6 カ月以上の寛解維持を確認した。このように後天性 TTP に対するリツキシマブの作用機序と効果は明らかであるが，日本国内では保険適用となっていない。現在，後天性 TTP で難治例，再発例に対して

図2 後天性 TTP の初期治療におけるリツキシマブの再発率に対する効果
過去の症例であるリツキシマブ非投与群(historic)の再発率が 57%であったが、同投与群(TRIAL)では 10%と有意な低下を認めた。(文献 23 より引用)

医師主導治験が行われている。

4. 後天性 TTP 初期治療としてのリツキシマブ

難治例や再発例ではなく、後天性 TTP の急性期治療としてリツキシマブを使用することが、イギリスのグループから phase2 研究で報告された²³⁾。この研究の結果として図 2 に示すように、リツキシマブ投与によって再発率が 57%から 10%に有意に低下した。リツキシマブ投与群の 37 例の生存例から 4 例の再発を認めたが、1 年以内の再発は認めなかった²³⁾。また、フランスのグループから²⁴⁾、後天性 TTP で初期治療として血漿交換とステロイド治療を行い、効果が悪い症例にリツキシマブを投与した研究が報告された。12 施設が参加した前向き研究で、21 例全例とも ADAMTS13 活性が 10%未満の著減例であった。血小板数は、血漿交換開始後 35 日までに全例で正常化した。寛解に至るまでの期間は中央値 12 日と有意に短縮した。本研究でもリツキシマブ投与後 1 年以内の再発は認めなかったが、再発率の低下は認めなかった。図 3 に示すように、リツキシマブ投与群では、コントロール群に比較して治療後の ADAMTS13 活性が有意に高く、抗体価が有意に低くなるが、それは 9 カ月までで 12 カ月では

有意差は無くなった。これらの結果からリツキシマブ投与後約 1 年間は再発が抑えられる可能性が示唆された。

5. 日本国内での TTP における一般的な治療法

1) 先天性 TTP (USS)

インヒビターが存在せず、ADAMTS13 酵素が遺伝的に欠損していることから、新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)を輸注して ADAMTS13 を補充する。FFP は 5–10 mL/kg を 2–3 週毎に予防的に投与する。ただし、USS でも FFP の予防投与を必要としない症例が約半数存在する²⁵⁾。現在、USS に対する遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の治療が開始されている。

2) 後天性 TTP

i) 急性期治療

後天性 TTP と診断した場合、できるだけ早期に血漿交換を開始する。1 回の血漿交換は、FFP 50–80 mL を使用し、1 日 1 回、当初 3 日間は連続で行い、その後隔日に行うなど期間を延長する。血漿交換中止の目安は、血小板数が 2 日連続で 15 万/ μ L 以上になるまでとされているが、血漿交換の日本国内での保険適用は週 3 回、月 12 回までとなっていること

図3 後天性 TTP の初期治療におけるリツキシマブの ADAMTS13 に対する効果
リツキシマブ投与群(R+)と非投与群(R-)で比較し, ADAMTS13 活性は9カ月までR+群が有意に高いことを認めた. ADAMTS13 自己抗体(ADAMTS13 Abs)もR+で9カ月まで有意に低かった. (文献24より引用)

から注意が必要である. しかし, 血漿交換の実施回数は平均 15.8 回(3–36 回)との報告があり³⁾, 十分な回数の血漿交換が実施できず, 問題となる症例も存在する. 多くの場合, ステロイドパルス療法を併用する. メチルプレドニゾン 1000 mg を3日間投与し, その後漸減することが多い. 血小板が5万/ μ Lを超えた場合, 血小板機能を抑える意味でアスピリンの投与が行われる場合がある.

図4にTMAに関する鑑別診断と急性期治療法の選択についての著者の考えを示す.

ii) 難治例, 再発例

難治例や再発例の後天性 TTP には, 経験的にシクロフォスファミド, ビンクリスチン, シクロスポリンなどが使用されてきた. しかし, 保険適用がないだけでなく, 効果は不確実であった. 最近, 後天

性 TTP に対するリツキシマブ治療の効果が国内外から報告されている. 1回 375 mg/ m^2 , 週1回投与4回が実施されることが多いが, 現在のところ日本国内では保険適用外である.

6. おわりに

後天性 TTP に血漿交換が有効であることが示されて20年以上が経過したが, 血漿交換に不応例が少なからず存在するが明らかになった. このような難治例に対する治療は経験的に行われてきたが, その機序が明らかとなり, リツキシマブが有効であることが示された. 現在, 難治性・再発性の後天性 TTP に対するリツキシマブの医師治療治験が行われており, 早期に保険適用となることが期待される. また, USS で小児期から生涯 FFP の予防投与を受け

図4 ADAMTS13を中心としたTMAの鑑別診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めたら、まずADAMTS13活性を測定し、著減例(10%未満)でADAMTS13インヒビターを認めれば後天性TTPであり、早急に血漿交換を開始する。インヒビターを認めない場合はUpshaw-Schulman症候群であり必要に応じてFFPの輸注を行う。ADAMTS13活性が著減していない場合には、止血検査を行ってDICを鑑別する。それ以外はTMAに分類されるが、補体関連TMA(非定型HUS, aHUS)や基礎疾患に応じて診断し、治療を選択する。

ている症例が存在するが、蕁麻疹などのFFPの副作用が問題となっている。現在遺伝子組換えADAMTS13製剤の治験が開始されており、早期に使用できるようになることが期待される。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* **45**: 139–160, 1966.
- 2) Sadler JE: Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **112**: 11–18, 2008.
- 3) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* **325**: 393–397, 1991.
- 4) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y: Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS ONE* **7**: e33029, 2012.
- 5) Moschcowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* **24**: 21–24, 1924.
- 6) Rubinstein MA, Kagan BM, Macgillivray MH, Merliss R, Sacks H: Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med* **51**: 1409–1419, 1959.
- 7) Bukowski RM, King JW, Hewlett JS: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **50**: 413–417, 1977.
- 8) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, Seder RH, Hong SL, Deykin D: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J*

- Med **307**: 1432–1435, 1982.
- 9) 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* **38**: 469–479, 1985.
 - 10) Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lämmle B: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **339**: 1578–1584, 1998.
 - 11) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339**: 1585–1594, 1998.
 - 12) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD, Ginsburg D, Tsai HM: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **413**: 488–494, 2001.
 - 13) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, Ishizashi H, Konno M, Funato M, Matsui T, Titani K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y: Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* **74**: 101–108, 2001.
 - 14) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y: The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* **41**: 68–74, 2004.
 - 15) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ: British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **158**: 323–335, 2012.
 - 16) Isonishi A, Plaimauer B, Scheifflinger F, Nishio K, Uchiba M, Yonemura Y, Matsumoto M, Fujimura Y: Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: Characterization of inhibitors and efficient treatment with rituximab. XXIII congress of ISTH 2011 (Kyoto). Abstract P-WE-475, 2011. <http://www.isth2011.com/prgrm-common/abstracts/html/00742.html>
 - 17) 吉井由美, 松村弥生, 朴将源, 上辻由里, 安田考志, 川瀬義夫, 松本雅則, 藤村吉博, 魚嶋伸彦: リツキシマブが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の1例 リツキシマブ投与のタイミングについての考察. 日本内科学会雑誌 **102**: 147–149, 2013.
 - 18) Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC: Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* **83**: 365–372, 2009.
 - 19) Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, Söhngen D: Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* **71**: 105–108, 2002.
 - 20) Kosugi S, Matsumoto M, Ohtani Y, Take H, Ishizashi H, Fujimura Y, Kuyama J: Rituximab provided long-term remission in a patient with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* **81**: 433–436, 2005.
 - 21) 金子仁臣, 松本雅則, 岡本浩平, 蝶名林和久, 菱沢方勝, 渡邊光正, 藤村吉博, 通堂満: Rituximab と vincristine の併用が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 **48**: 144–147, 2007.
 - 22) Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, Rieger M, Scheifflinger F, Poullin P, Deroure B, Delarue R, Lesavre P, Vanhille P, Hermine O, Remuzzi G, Grünfeld JP: Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* **106**: 1932–1937, 2005.
 - 23) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **118**: 1746–1753, 2011.
 - 24) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzingen M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P: French Thrombotic Microangiopathies Reference Center: 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* **40**: 104–111, 2012.
 - 25) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, Murata M, Miyata T: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* **9** Suppl 1: 283–301, 2011.