トピックス ▶▶▶▶▶ Ⅲ. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態, 診断と治療

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態, 診断と治療

要 旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) の95%以上を占める後天性TTPでは, von Willebrand因子切断酵素であるADAMTS13に対する自己抗体産生が発症に関与する。ADAMTS13活性の著減は, 血小板血栓による微小血管の閉塞から, 脳, 腎臓ならびに心臓等に虚血性臓器障害を来す。後天性TTPの標準治療は, 新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換療法とステロイド療法であるが, 近年, リツキシマブの再発予防効果及びカブラシズマブの急性期血栓イベントの予防効果が注目されている。

[日内会誌 109 : 1355~1362, 2020]

Key words 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), ADAMTS13, von Willebrand因子, リツキシマブ, カブラシズマブ

酒井 和哉

松本 雅則

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は, 全身の微小血管において病的血栓を形成する致死性血栓症である。TTPは, 1924年に米国で初めて報告された疾患であるが, 長らく, その病因は解明されておらず, 未治療で致死率90%を超える不治の病であった。その後, TTPの病態は少しずつ解明され, von Willebrand因子 (von Willebrand factor : VWF) 及びその特異的切断酵素であるADAMTS13によって発症メカニズムが説明されるようになった。また, 古典的5徴候と呼ばれる臨床所見に依存していたTTPの診断は, ADAMTS13活性測定法の開発及びその迅速化に

よって変化してきた。また, 経験に基づいて実施されていた血漿療法も, TTPの病態が明らかになるにつれて効果発現の機序が説明されるようになった。さらには, TTP病態に注目した新規治療法の開発が2010年代前半から急速に進み, 令和時代のTTP治療は新たな展開を見せている。

1. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態

1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の歴史

世界初のTTPの報告は1924年のMoschcowitzの報告まで遡る¹⁾。16歳の少女が突然の上肢脱力に始まる上下肢不全麻痺, 貧血ならびに発熱を呈し, 肺水腫と昏睡で死亡した。病理解剖の

奈良県立医科大学輸血部

Bleeding Tendency. Topics : III. Pathophysiology, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.

Kazuya Sakai and Masanori Matsumoto : Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University, Japan.

所見では, 脳, 心臓, 肝臓ならびに腎臓等の全身臓器に多数の細小血管内血栓がみられた. 論文タイトルも「An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries」と, 大血管ではなく細小血管に血栓が局限している点が特徴的であった. 以降, Moschcowitz's syndromeとして類似症例の報告が相次いだ. 1966年にAmorosiとUlmannによって症例報告に共通してみられた5つの症状(血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害, 発熱ならびに動揺性精神神経症状)が報告され, 後に古典的5徴候と呼ばれるようになった²⁾. 1980年代からTTP患者血漿中には後述する超巨大分子VWFマルチマー(unusually ultralarge VWF multimer: UL-VWFM)が存在すること³⁾や, 剖検によってみられる血栓はVWFが豊富な血小板血栓が主体であること⁴⁾等が報告され, TTPの病因へのVWFの関与が示唆されるようになった. また, 1990年にはTyr1605-Met1606でVWFが切断されていることが同定され⁵⁾, 切断酵素としてのVWF-cleaving protease(後のADAMTS13)の存在が推測されるようになった. 1996年にはFurlan及びTsaiの別々のグループより, ADAMTS13測定法の開発が報告された. そして, 1998年に両グループより, TTP患者においてADAMTS13活性が著減していることが示された^{6, 7)}.

2) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の発症メカニズム

VWFは血漿中に存在する重要な止血因子で, 血流の速い高ずり応力下での血小板血栓形成に関与する(図1). 血管内皮細胞はVWFの主たる産生部位であり, VWF subunitがN末端及びC末端同士でジスルフィド結合し, 折りたたまれたUL-VWFMとしてWeibel-Palade小体に貯蔵されている. 血管内皮から分泌されたばかりのUL-VWFMは球状の折りたたまれた構造をとっており, 血小板との結合に関与するA1ドメイン

やADAMTS13切断部位であるA2ドメインは表面に露出していない. 大動脈, 中動脈, 小動脈と血管径が細くなるにつれて, VWFが受けるずり応力は増していき, 毛細血管直前の細小血管で最大となる. ずり応力に応じて球状のUL-VWFMは線状に伸展した形態へと変化し, 各ドメインが露出する. VWFの血小板との結合能は重合度(分子量)に比例するため, 伸展したUL-VWFMは非常に血栓形成能が強く, 細小血管で血小板を巻き込み, 病的な血小板血栓を形成する. 健常人では, 血漿中にメタロプロテアーゼであるADAMTS13が存在し, ずり応力下にVWFのA2ドメイン内Tyr1605-Met1606を加水分解する. このように, UL-VWFMはADAMTS13によって適度な重合度のマルチマーに分解され, 生理的に必要な最小限の血栓形成に関与する. TTPでは, ADAMTS13の活性が健常人の10%未満に著減していることから, 細小血管において本来存在し得ないUL-VWFMがADAMTS13によって切断されずに, 循環中の血小板を巻き込んで微小血栓を形成する⁸⁾.

3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の分類

TTPは, 年間100万人あたり4人の発症率とアメリカから報告されており, 本邦での正確な発症率は不明であるが, 稀な血液疾患の1つである. また, TTPは, ADAMTS13活性低下の原因に応じて, ①ADAMTS13自己抗体産生による後天性TTP(acquired TTP: aTTP)[別名: 免疫原性TTP(immune-mediated TTP)], ②ADAMTS13異常による先天性TTP(congenital TTP)[別名: Upshaw-Schulman syndrome(USS)]の2種類に分類される. 以下, 後天性TTPと先天性TTPと記載する. TTPの95%程度が後天性TTP, 残りの5%ほどが先天性TTPと推測されており, 大部分は後天性TTPが占めている. 後天性TTPにおける自己抗体産生のメカニズムは完全には明らかになっていないが, 白人の疾患感受性HLA(human leukocyte antigen)であるDRB1*11:01に

図1 VWFとADAMTS13からみたTTPの病態

VWFはマルチドメイン構造を有するタンパクであり、A1ドメインで血小板GPIbと結合し、A2ドメインでADAMTS13によって切断される。血管内皮細胞はVWFの主たる合成の場であり、複数のサブユニットがN末端同士、C末端同士でジスルフィド結合によって折りたたまれている(UL-VWFM)。血管内皮から放出されたばかりのUL-VWFMは、折りたたまれたまま大血管から末梢の最小血管まで循環する。血管径が細くなるにつれて、UL-VWFMが受けるずり応力(shear stress)が増大し、次第に各ドメインが露出した伸展構造へと変化する。ADAMTS13活性が正常であれば、適切な分子量にUL-VWFMを切断するため、過剰な血小板血栓は形成されない。しかし、ADAMTS13 inhibitorやADAMTS13変異によるADAMTS13活性低下があれば、伸展したUL-VWFMが残存し、循環中の血小板と反応して過剰な血小板血栓を形成する。その結果、血小板数は消耗性に低下し、血管内腔の狭小化により赤血球の破壊が生じる。

codingされたDR分子はADAMTS13のCUBドメイン内の“FINVAPAR”と高親和性を示すことが報告されている⁹⁾。そのため、FINVAPARに対して交差性を示す細菌やウイルス等の外来タンパクはDRB1*11:01にcodingされたDR分子と複合体を形成し、CD4⁺T細胞の活性化、ひいては、B細胞でのADAMTS13抗体産生に関与すると推測されている。自己抗体のサブクラスはIgG(immunoglobulin G)がメインであり、白人ではIgG4の頻度が高いが、一方、日本人ではIgG1が多い。

一方、先天性TTPは、ADAMTS13変異を原因とする常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとる遺伝疾患である。奈良県立医科大学輸血部では、

2020年3月までに67例の先天性TTP症例の集積を行っている。ADAMTS13の変異部位のhot spotは存在しないが、国内の解析ではR193W及びC908Yの頻度が高い。

2. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断

1) 過去の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断

ADAMTS13とVWFによる病態メカニズムの解明が進むまでは、TTPの診断は、前述の古典的5徴候の存在をもとに行われていた。各項目

A：TTP 5 徴候に基づく臨床診断（文献2）

B：TTP診療ガイド2017の診断基準（文献13）

後天性TTP

原因不明の溶血性貧血と血小板減少

ADAMTS13 活性<10%

ADAMTS13 インヒビター ≥ 0.5 BU/ml

先天性TTP

原因不明の溶血性貧血と血小板減少

ADAMTS13 活性<10%*

ADAMTS13 インヒビター<0.5 BU/ml*

ADAMTS13 解析

*複数回の測定による。

図2 TTP診断は臨床診断から特異的マーカーの測定へ

A：TTPでは、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱ならびに動揺性精神神経症状の5項目が臨床的に意義のある所見とされ、この5徴候を満たす患者がTTPと臨床診断されてきた。

B：ADAMTS13がTTPの疾患特異的マーカーであることが報告されてからは、ADAMTS13測定検査を基盤とした診断基準が国際的にも広く用いられるようになった。

はTTPを臨床的に疑ううえで非常に重要なものであり、以下にその特徴を示す（図2A）。

(1) 血小板減少

1～3万/ μ lと高度の血小板減少を呈する場合が多く、日本人でのデータにおける血小板数の中央値は1万/ μ lである。血小板数5万/ μ l以上のTTP症例は極めて少ないことが知られている。

(2) 溶血性貧血

赤血球の機械的破壊による貧血である。直接Coombs試験は陰性であり、LD (lactate dehydrogenase) や間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビン低値を呈する。貧血の程度は日本人では中央値7.3 g/dlであり、5～6 g/dl台まで貧血が進行することは稀である。また、機械的溶血による破碎赤血球の存在はTTPを含む血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy：TMA) においてみられるが、播種性血管内凝固症 (disseminated intravascular coagulation：DIC) においてもみられること、そして、TTPでも認めない場

合があることから、重要視しすぎてはならない。

(3) 腎機能障害

必ずしも血清クレアチニン高値の症例ばかりでなく、他のTMAと比較して、TTPでは腎機能障害の程度が軽度であることが知られている。古典的5徴候においては、尿潜血や尿蛋白陽性の症例も腎機能障害に含められていた。血清クレアチニンは2.0 mg/dl未満であることが多く、血液透析が必要な重症の急性腎不全を呈する場合には、むしろ溶血性尿毒症症候群が疑われる。

(4) 発熱

サイトカインストームによる影響と考えられ、37℃から39℃まで観察される非特異的な所見である。

(5) 動揺性精神神経症状

頭痛や気分不良といった軽度のものから、昏睡・痙攣・四肢麻痺等重度のものまでさまざまな症状を呈する。症状の改善と増悪、部位の移動等の動揺性が特徴であり、日本人の集計では

79%の症例に認められた。

2) ADAMTS13測定法の迅速化

1998年にTTP患者においてADAMTS13活性が著減していることが示されたが、当時はVWFマルチマー法と呼ばれる解析に時間のかかる方法が採用されていた。これは精製した血漿由来VWFに患者血漿を加えて切断反応を生じさせ、高分子量VWFマルチマーがADAMTS13によって分解されたかを電気泳動及びウエスタンブロットによって解析する実験手法である。問題点として、手技的難易度が高く、また、結果を得るまでに1週間程度かかるという点があった。

その後、ADAMTS13活性の迅速測定法の開発が進められた。新たな切断基質としてA2ドメイン内の73アミノ酸がADAMTS13で切断される最小基質であることが報告された(VWF73)¹⁰⁾。このVWF73を用いたADAMTS13活性測定法として、FRET (fluorescence resonance energy transfer) 法¹¹⁾及びAct-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法¹²⁾がそれぞれ日本国内より開発され、ADAMTS13活性の結果が数時間で得られるようになった。健常人プール血漿のADAMTS13活性を100% (1 U/ml) とした単位で表記される。インヒビター力価測定には、健常人のプール血漿と患者血漿を等量ずつ混和し、そのADAMTS13活性を測定することで、その活性阻害程度を評価する方法が一般的に用いられている。この方法では、直接インヒビターを確認するものではなく、間接的に活性阻害物質の存在を確かめるものである。活性値を半減させる抗体価を1 Bethesda unit (BU)/mlと規定し、0.5 BU/ml以上を陽性と判定することが多い。活性測定法の注意すべき点として、EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 採血を用いた検体は正確に測定できない点が挙げられる。EDTAはADAMTS13が切断活性を示すために必要な2価の陽イオンを不可逆的にキレートするため、活性著減及びインヒビター強陽性とな

り、後天性TTPと誤診される。なお、2018年4月より、ADAMTS13活性及びADAMTS13インヒビターの測定が本邦において保険収載された。

3) 現在の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診断

「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2017」が2017年に発行され、後天性TTPの診断は、①原因不明の血小板減少及び溶血性貧血を呈し、②ADAMTS13活性が健常人の10%未満且つ③ADAMTS13インヒビターが陽性 (BU/ml) である症例と明確に定められた¹³⁾。従来のTTPの古典的5徴候を満たすが、ADAMTS13活性が低下していない症例は後天性TTPではなく、TTP類縁疾患に分類され、後天性TTPとは異なるものとして扱われるようになっている。インヒビターが陰性の症例においては先天性TTPが疑われるが、一部の後天性TTP症例において、急性期の採血でインヒビターが陰性となることがあり、複数回のADAMTS13検査でインヒビターが次第に陽性となるケースも経験する。先天性TTPでは、両親のADAMTS13活性が20～40%程度に低下しており、参考所見となる。最終的には、ADAMTS13解析による1対の責任遺伝子変異の同定が確定診断に必要となる(図2B)。

3. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の治療

1) 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の標準治療

(1) 血漿交換療法

1924年のTTP初発例以降、長らく、後天性TTPの治療法は確立せず、予後不良のままであったが、1970年代より、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) 投与やFFPを置換液とした血漿交換療法がTTPに対して有効とする報告がみられるようになった。1991年にカナダのRockらのグループが他施設共同ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を行い、両

者の優劣を比較し、FFPを置換液とする血漿交換療法がより予後を大きく改善することが示され¹⁴⁾、世界的に後天性TTPの標準治療として認識されるようになった。当時はなぜ血漿交換が有効かは明らかでなかったが、TTPの病態解明が進み、以下の作用が期待されている。①UL-VWFの除去、②ADAMTS13インヒビターの除去、③ADAMTS13の補充、④適切な分子量のVWFの補充、⑤サイトカインの除去等。

FFP 50～75 ml/kgを置換液として、1日1回施行する。血小板数が15万/ μ l以上に回復した2日後まで、連日施行する。日本国内では、保険適用の問題（血漿交換の回数が1週間に3回、3カ月までと制限）から、連日の血漿交換施行が困難であったが、2018年4月よりその制限が撤廃され、治療上重要な十分な回数の血漿交換を施行することが可能となった。

(2) ステロイド療法

後天性TTPは、ADAMTS13に対する自己抗体産生が病態に関与していることが明らかになり、抗体産生を抑制する目的で経験的に血漿交換にステロイド療法を併用することが一般的となった。しかしながら、血漿交換へのステロイドの上乗せ効果を評価したRCTは実施されることなく、現在に至っている。また、ステロイドパルス療法と高用量ステロイド療法（1 mg/kg）の優位性についても結論は出ていない。ただし、抗体産生抑制目的のステロイド投与は理に適った治療法であり、血漿交換との併用が強く勧められる。ステロイドの減量は血小板数やLD、可能であればADAMTS13活性とインヒビター力価を目安に行われている。

2) 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) における新規治療法

(1) リツキシマブ

リツキシマブは、抗ヒトCD20モノクローナル抗体（ヒト・マウスキメラ抗体）である。2003年9月にCD20陽性中・高悪性度の非Hodgkinリ

ンパ腫に対して保険適用となり、以降、さまざまな疾患に対して適応が広がり、現在では、血液内科医以外にも腎臓内科医やリウマチ膠原病内科医でも処方する機会が増えている薬剤である。リツキシマブは、非Hodgkinリンパ腫に対する抗腫瘍効果を示すほか、その他の自己免疫性疾患に対する免疫抑制効果も報告されており、後天性TTPに対しても免疫抑制効果を期待して投与が試みられてきた。英国のガイドラインでは、①神経障害または心血管障害を伴う急性後天性TTP及び②難治性または再発性の後天性TTPに対してそれぞれ推奨度1Bで投与が推奨されている¹⁵⁾。根拠となった第II相臨床試験では、計40例のTTP患者（初発TTP患者34例及び再発性TTP患者6例）を対象にステロイド及び血漿交換の実施下で、リツキシマブ375 mg/m²が1週間間隔で4回投与された。再発は、リツキシマブ群で10.8%（4/37、再発までの中央期間27カ月）、historical control群で55.3%（21/38、再発までの中央期間18カ月）であり、リツキシマブ群で有意に再発率が減少した。さらに、リツキシマブ群では、投与後1年以内の再発はみられなかった。この結果を受けて、本邦の診療ガイド2017¹³⁾においても、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の投与が好ましいと記載されている。そして、2020年2月末に再発性及び難治性後天性TTPがリツキシマブの保険適応に追加された。

(2) カブラシズマブ

後天性TTPの予後は、血漿交換療法が標準治療となったことで、致死率90%から20%程度まで改善された。しかし、依然として5人に1人の患者が急性期の血栓イベントによって死亡している。リツキシマブは効果発現までに10～14日程度要し、インヒビター産生をコントロールできるまでは、患者は致死的血栓イベントの

リスクにさらされる。この状況を打破すべく、病的血栓の原因となる過剰なVWFの活性化を阻害する治療法の開発が進んだ。VWFはA1ドメインを介して血小板のGPIbドメインと結合し、血小板血栓を形成するため、VWF A1が治療ターゲットとして認識された。カプラシズマブは、2018年にEU、2019年に米国にて後天性TTPに対して承認を得た、抗ヒトVWF A1 bivalent nanobodyである。nanobodyは次世代クラスの抗体薬として知られている。ラマ等の一部の動物では、免疫グロブリンの重鎖のみからなる重鎖抗体を有している。ヒトVWF A1に対する重鎖抗体の可変領域のフラグメントのみを発現させ、リンカーで二量体としたものがカプラシズマブである。第III相臨床試験HERCULES studyでは標準治療への上乗せ効果について検討され、プラセボ群に比して血小板数の正常化までの中央値が短縮し、治療期間中のTTP関連死亡、TTP再燃、そして、血栓イベントを優位に抑制することが示された¹⁶⁾。一方で、軽度の粘膜出血は65%（プラセボ群は48%）と出血性の有害事象が報告された。出血関連の死亡は、プラセボ群で3/73例に対して、カプラシズマブ群では1/72例と両群で差はみられなかった。カプラシズマブは、現在本邦では未発売の薬剤であるが、第III相臨床試験が実施されている最中であり、今後、後天性TTPに対して使用可能となる可能性が高い。実際の投与方法として、初回の血漿交換療法前に11 mgを静脈内投与し、以降、血漿交換終了後に11 mgを皮下投与する。カプラシズマブ自体は免疫抑制効果を持っていないため、中止に際しては、病勢がコントロールできていること（ADAMTS13活性が十分に回復していること）を確認することが必須である。このように、カプラシズマブの登場により、現在までは血漿交換と免疫抑制療法の2本柱であった後天性TTP治療は強固な3本柱となった（図3）。これによって、TTP患者の予後はさらに改善することが予想される。ただし、カプラシズマブ

図3 後天性TTPの最新治療

これまでの後天性TTPの治療は、FFPを置換液とした血漿交換療法及びステロイドによる免疫抑制療法の2本柱で支えられていた。近年、リツキシマブによる免疫抑制療法の強化及びカプラシズマブによる急性期血栓イベントの予防が可能となり、後天性TTPの治療は3本柱の非常に強固なものとなった。

は1カ月あたりの治療費が1,000～3,000万円ほどかかると予想される高額薬剤であり、投与症例の層別化が必要と考えられる。

3) 先天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の標準治療

(1) 新鮮凍結血漿（FFP）輸注

先天性TTPでは、ADAMTS13の補充目的に2週間に1回のFFP 5 ml/kg/回の輸注が経験的に行われている。TTP発作を起こさないために必要なFFP輸注量は個人差が大きく、実際には、血小板数やLD等を指標に輸注量と輸注間隔を決定することが多い。後天性TTPと異なり、インヒビターが存在しないため、血漿交換ではなく、FFP輸注のみで溶血所見は改善する。問題点としては、頻回のFFP輸注による感染症のリスクやアレルギー反応に加え、FFP輸注のための時間的拘束等が挙げられる。

(2) 遺伝子組み換えADAMTS13製剤（BAX-930）

先天性TTP患者に対する遺伝子組み換えADAMTS13製剤の開発が進み、現在、第III相臨

床試験が世界規模で実施されている。2017年に報告された第I相臨床試験では, 用量依存性にADAMTS13活性の上昇がみられ, ADAMTS13に対するインヒビター産生もみられなかった¹⁷⁾。今後, 先天性TTPに対して承認されれば, 血友病と同様に自宅での補充療法が可能になり, QOL (quality of life) が大きく向上すると予想される。

明できるようになった。それに伴い, ADAMTS13活性の迅速診断法の開発も進み, 標準治療である血漿交換療法とステロイド療法のTTPに対する作用機序も解明された。近年では, TTP病態理解に基づいた新たな治療法も開発され, 臨床の現場での活用が進んでいる。TTPに対する標準治療は, 今後, これらの新規薬剤の登場によって大きく変動する可能性を秘めている。

おわりに

この20年間で, TTPの病態は非常に明確に説

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 松本雅則; 講演料 (旭化成ファーマ), 寄附金 (旭化成ファーマ, 中外製薬, パイエル薬品)

文献

- 1) Moschcowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 24: 21-24, 1924.
- 2) Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 45: 139-160, 1966.
- 3) Moake JL, et al: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307: 1432-1435, 1982.
- 4) Asada Y, et al: Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 38: 469-479, 1985.
- 5) Dent JA, et al: Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 6306-6310, 1990.
- 6) Furlan M, et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339: 1578-1584, 1998.
- 7) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1585-1594, 1998.
- 8) Sadler JE: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 130: 1181-1188, 2017.
- 9) Verbij FC, et al: CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood* 127: 1606-1609, 2016.
- 10) Kokame K, et al: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 103: 607-612, 2004.
- 11) Kokame K, et al: FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 129: 93-100, 2005.
- 12) Kato S, et al: Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 46: 1444-1452, 2006.
- 13) 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTPグループ: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2017. *臨床血液* 58: 271-281, 2017.
- 14) Rock GA, et al: 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.
- 15) Scully M, et al: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 158: 323-335, 2012.
- 16) Scully M, et al: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 380: 335-346, 2019.
- 17) Scully M, et al: Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 130: 2055-2063, 2017.