

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断：その現状と課題

久保政之*, 松本雅則

Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): its current status and challenges

Masayuki KUBO, Masanori MATSUMOTO

要約：血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は、ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 活性の低下によって全身の微小血管に血小板血栓を形成し、虚血性に臓器障害を生じる致死的な疾患である。その症状は多彩であるが、診断においては血小板減少と溶血性貧血が特に重要であり、この2徴候を認めた場合にはADAMTS13活性を測定し、10%未満に低下している場合にTTPと診断する。TTPは無治療の場合には極めて予後不良な疾患であるため、ADAMTS13の検査結果が判明する前に血漿交換を開始しなければならない場合があり、その判断にはPLASMICスコアやFrenchスコアといったADAMTS13活性を予測するツールの有用性が示されている。近年では、病態解析の進歩に伴って、新規治療薬の開発や臨床への導入が進められており、TTPを適切に診断し、治療へと速やかにつなげていくことが求められている。

Key words: TTP, ADAMTS13, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, PLASMIC score

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、それに伴う虚血性臓器障害を呈する疾患である¹⁾。TTPは血小板減少、溶血性貧血、血小板血栓による臓器障害を特徴とする症候群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) に分類され、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) とともにその代表的な疾患として位置づけられる (表1)^{2,3)}。TTPはTMAの中でも、フォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor: VWF) を特異的な基質とする亜鉛結合性メタロエンドペプチダーゼであるADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) の活性著減によって発症

する^{4,5)}。VWFは主として血管内皮細胞で産生され、血小板との結合能が高い超高分子量VWF重合体 (unusually large VWF multimers: UL-VWFM) として血液中に分泌される⁶⁾。健常人ではADAMTS13によってUL-VWFMは速やかに切断され、適切な分子量となるが、TTPではADAMTS13活性著減のため、UL-VWFMが血液中に残存する⁷⁾。その結果、VWFは高ずり応力を生じる微小血管において活性化し、血小板血栓を形成する。先天性TTPはADAMTS13遺伝子異常 (常染色体劣性遺伝) によって^{8,9)}、後天性TTPはADAMTS13に対する自己抗体によって活性が低下する^{4,5)}。

TTPは急性期に重篤な血栓症を発症し、無治療の場合には90%以上が死亡する極めて予後不良な疾患であるため、診断から治療へと速やかにつなげていく必要がある。また、近年ではその病態解析の進歩に伴って、新規治療薬の開発や臨床への導入が進められており、そういった観点からもTTPを早期に適切に診断することの重要性は以前にも増して高まっている。

*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: msyk_kb@naramed-u.ac.jp

表1 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 (ニューラミダーゼ分泌)	肺炎球菌 HUS	肺炎球菌感染の証明
補体関連 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 (文献 3 より引用)

2. 疫学

TTP は稀少疾患であり, その発症頻度は海外からの報告では年間 100 万人あたり 2~6 人とされている^{10, 11)}. 各国でレジストリが構築されており, その

比較を表 2 に示す. 発症年齢の中央値は 40 歳代であり, 男女比は 1:2~3 と女性に多く認められる¹¹⁻¹⁶⁾. 一方で, 我が国からの報告では年齢中央値は 54 歳とやや高齢であり, 女性の比率が 55% と低い傾向がみられた¹⁷⁾. 全体の約 95% を後天性 TTP が占め, 先

表2 各国のTTPレジストリの比較

	Japanese registry ¹⁷⁾	French national registry for TMA ¹²⁾	Milan TTP registry ¹³⁾	Oklahoma TTP registry ¹⁵⁾	Harvard TMA research collaborative registry ¹⁶⁾	Australian TTP/TMA registry ²⁰⁾
地域	日本	フランス	イタリア	オクラホマ州 (アメリカ)	マサチューセッツ州 (アメリカ)	オーストラリア
患者数	186名	772名	302名	78名	68名	57名
ADAMTS13活性の閾値	< 5%	< 10%	< 10%	< 10%	≤ 10%	< 10%
後天性, 先天性	後天性TTPのみ	先天性TTP 21名を含む	後天性TTPのみ	後天性TTP	後天性TTP	ND
基礎疾患	(原発性 100%)	(原発性 49%)	自己免疫疾患 20%	(原発性 100%)	(原発性 100%)	自己免疫疾患 18%
年齢 (中央値), 歳	54 (IQR 37~65)	43 (IQR 32~59)	40 (IQR 30~50)	40 (range 9~78) *	40 (IQR 29~53)	38 (ND)
性別: 女性割合 (%)	55%	68%	77%	75%*	74%	74%
人種, 民族	Japanese 100%	White 88%, Afro-caribbean 12%	White 98%, Black or African American 1.3%	White 98%, Black or African American 1.3%	Caucasian 63.6%, Black 19.7%, Hispanic 15.2%, Asian 1.5%	European 42%, Asian 12%, Middle Eastern 9%, Unknown 32%
ADAMTS13活性測定法	Chromogenic ELISA, VWF multimer assay	ELISA using full-length VWF, FRETSS-VWF73 assay	FRETSS-VWF73, collagen-binding activity assay	FRETSS-VWF73, immunoblotting	FRETSS-VWF73	ND
抗ADAMTS13抗体測定法	Functional inhibitor assay	ELISA IgG, Functional inhibitor assay	western blotting, IgG	ELISA	Functional inhibitor assay	ND
抗ADAMTS13抗体陽性率	98%	73%	98%	83%	82%	89% (9名のみ実施)
血小板数 (中央値), ×10 ⁹ /L	10 (IQR 7~16)	15 (IQR 9~30)	18 (IQR 10~32)	10 (range 2~101)	17 (IQR 12~23)	14 (range 3~114)
Hb (中央値), g/dL	7.3 (IQR 6.1~8.7)	7.7 (IQR 6.5~9.1)	9.8 (IQR 7.8~11.8)	ND	ND	9.7 (ND)
Cre (中央値), mg/dL	0.9 (IQR 0.7~1.3)	1.4 (IQR 1.0~2.3)	0.9 (IQR 0.7~1.2)	1.3 (range 0.7~6.8)	1.1 (IQR 0.8~1.5)	1.0 (ND)
発熱	72% (37.0°C以上)	40% (基準記載なし)	ND	10% (悪寒を伴う発熱)	35% (自覚または38.5°C以上)	28% (基準記載なし)
精神神経症状	79%	61%	43%	(重症のみ) 53%	40%	71%
消化器症状	ND	35%	ND	ND	ND	39%
急性期の死亡率	16%	ND	5%	13%	5%	ND
備考		初発時 (n = 245), 再発時 (n = 249) をあわせて解析	初発時 (n = 245), 再発時 (n = 249) をあわせて解析	* 年齢, 性別は文献14から引用		初発時 (n = 52), 再発時 (n = 20) をあわせて解析

IQR, interquartile range; ND, not described

天性 TTP は 5% 未満にとどまるが¹⁸⁾、小児や妊娠女性などに限れば先天性 TTP の割合は 25~50% と高率である¹⁹⁾。また、成人発症の TTP 患者の約 3% に *ADAMTS13* 遺伝子異常が認められ、その全例が 1 回目の妊娠を契機に発症したことが報告されている¹²⁾。

後天性 TTP は基礎疾患に関連して発症する例が存在し、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) などの自己免疫疾患、チクロジピンなどの薬剤性、悪性腫瘍、感染症などが基礎疾患として知られている。その頻度は TTP 全体の約 20~50% と報告によって様々である^{12, 13, 20)}。

3. 症状

TTP を診断するにあたり、まずはその典型的な症状について理解する必要がある。TTP は多彩な症状を呈し、初診時に様々な診療科を受診する可能性を有するが、その中でも、血小板減少、溶血性貧血、発熱、腎機能障害、動揺性精神神経症状が古典的 5 徴候として広く知られている²¹⁾。血小板減少は血栓形成によって消費性に生じ、10 万/ μ L 未満が基準とされるが、その多くが 1~3 万/ μ L に著減している^{12, 13, 16)}。我が国での解析においても、血小板数の中央値は 1 万/ μ L であった (表 2)¹⁷⁾。TTP では血栓症が主たる病態であるが、紫斑や点状出血を中心とした出血症状が約 45~70% と高頻度に認められる^{13, 20)}。溶血性貧血は赤血球の機械的破壊によって生じ、細血管障害症性に分類される。溶血を反映して、網赤血球数、LDH、間接ビリルビンの上昇、ハプトグロビンの低下がみられる。末梢血中の破碎赤血球の出現は特徴的な所見であり、赤血球全体の 1% 以上に認められ、他の赤血球形態異常に乏しい場合には TMA が示唆される²²⁾。しかし、TTP でも破碎赤血球を認めない例や、経過中に遅れて認められる例なども一部に存在するため、発症時に破碎赤血球を認めない場合にも TTP を否定することはできない^{23, 24)}。加えて、健常人においても塗抹標本作成時の手技によって 0.2~0.3% 程度の破碎赤血球がみられるとされており²⁴⁾、その存在を重要視しすぎてはならない。

TTP では腎臓や脳といった臓器の流入血管に血小板血栓が形成されることによって、虚血性に臓器障

害を生じる。腎機能障害は尿潜血や尿蛋白陽性から、血清クレアチニン上昇を呈するものまで様々である。血清クレアチニンの中央値は 0.9~1.4 mg/dL と報告されており^{12, 13, 17)}、比較的軽症例が多くを占める。精神神経症状は 40~80% と TTP における臓器障害の中でも高頻度に認められ、頭痛、せん妄、錯乱、人格変化、意識障害、四肢麻痺、痙攣など多岐にわたる^{16, 17)}。改善と増悪、部位の移動を特徴とし、動揺性と表現される。また、古典的 5 徴候には含まれないが、嘔気嘔吐、腹痛、下痢といった消化器症状が約 35~40% にみられる^{12, 20)}。さらには、虚血性心筋障害を認める例が一部に存在し、心筋トロポニン高値と入院早期死亡との関連が報告されている²⁵⁾。我が国における TTP 関連死亡例の解析では 32 例中 26 例が突然の血圧低下から心肺停止となっており、剖検が行われた 10 例中 7 例で心臓の細小動脈内腔を閉塞する血小板血栓が認められた²⁶⁾。

また、先天性 TTP は発症時期によって早期発症型と成人発症型に分類される。前者は新生児期に重症黄疸で発症し、交換輸血を必要とする。その後、乳幼児期から小児期にかけては感染症時に血小板減少を認める。後者は小児期以降に妊娠や感染症に伴って、血小板減少がみられるといった特徴を有し、溶血性貧血は比較的軽度に留まることが多い。

4. 診断

上述のような症状を認めた場合に TTP を疑う必要があるが、実際に 5 徴候すべてが揃う症例は後天性 TTP 全体の 10% 未満とされている¹⁸⁾。そのため、診断においては血小板減少と溶血性貧血が特に重要と考えられており、この 2 徴候を認めた際には *ADAMTS13* 活性を測定し、10% 未満に著減していれば TTP と診断する (図 1)^{3, 27)}。その上で、抗 *ADAMTS13* 自己抗体陽性であれば後天性 TTP と診断し、基礎疾患を認めない場合には後天性原発性 TTP、自己免疫疾患などの基礎疾患を有する場合には後天性二次性 TTP と診断する。なお、*ADAMTS13* 関連検査は原則として血漿交換開始前の検体を用いて行う。国際血栓止血学会 (the International Society on Thrombosis and Haemostasis: ISTH) の TTP 診断ガ

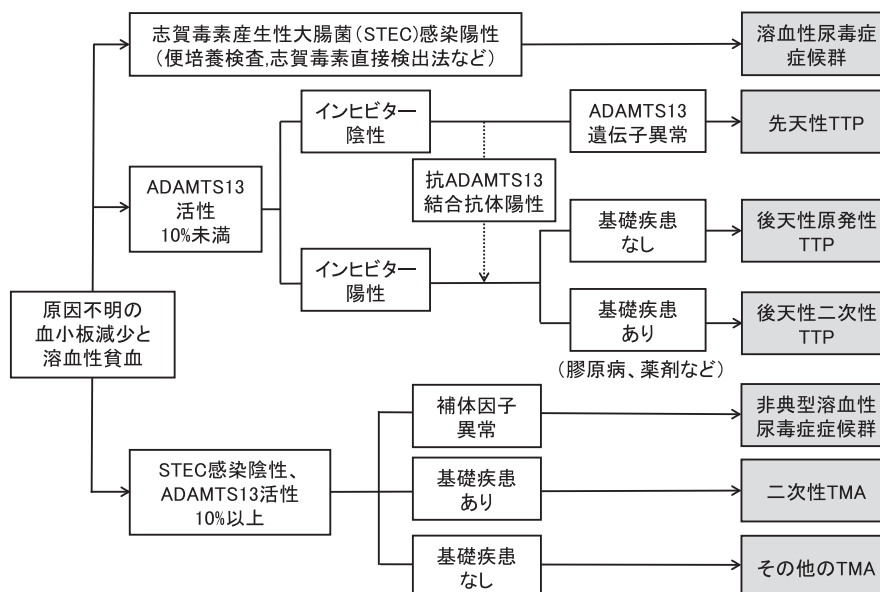


図1 TMA 診断のフローチャート

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認める場合には ADAMTS13 活性を測定し、10%未満に著減していれば TTP と診断する。インヒビター陽性であれば後天性 TTP と診断し、基礎疾患を認めない場合には後天性原発性 TTP、自己免疫疾患などの基礎疾患を有する場合には後天性二次性 TTP と診断する。インヒビター陰性でも ADAMTS13 結合抗体陽性の後天性 TTP が存在する。STEC-HUS の診断では、便培養検査、志賀毒素直接検出法などによって STEC 感染を同定する。aHUS の診断では、TTP と STEC-HUS、基礎疾患を有する二次性 TMA を除外した上で、補体関連因子の遺伝学的検査および抗 H 因子抗体の検索を要する。

イドラインでは、ADAMTS13 活性 10~20% を「あいまいな (equivocal) 結果」と表現しており、血漿交換や免疫抑制療法といった治療の継続、中止は臨床的な判断を要するとしている²⁷⁾。肝疾患や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) では、それぞれ ADAMTS13 の合成障害や消費によって、その活性が低下することが報告されており、注意を要する²⁸⁾。

ADAMTS13 活性の測定は、被検血漿を VWF 基質と反応させ、検体中に含まれる ADAMTS13 によって基質を切断させる過程と、その切断を定量的に測定する過程からなる。以前は基質として全長の VWF が用いられたことから、反応に長時間を要した。しかし、その後、73 のアミノ酸残基からなる VWF 合成基質 (VWF73) が用いられるようになり、現在では数時間で結果が得られるようになった^{29, 30)}。ADAMTS13 による VWF 切断の測定法としては、欧米では主として fluorescence resonance energy transfer

(FRET) 法が、我が国では enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) が用いられている。さらに、化学発光免疫測定法 (chemiluminescence immunoassay: CLIA) による全自動 ADAMTS13 活性測定が近年報告され、専門的な技術を要さないだけでなく、所要時間が 33 分と大幅に短縮されることから、注目されている³¹⁾。

抗 ADAMTS13 自己抗体については、我が国では一般的に、活性を阻害するインヒビター (阻害抗体) の測定が行われる。正常血漿と被検血漿を等量混和し、活性を 50% 低下させる力価を 1 Bethesda unit (BU) と定義し、0.5 BU/mL 以上が陽性とされる。しかし、抗 ADAMTS13 自己抗体の中には、インヒビター以外に、ADAMTS13 に結合しクリアランスを高める非阻害抗体が存在する³²⁾。このような抗体は研究室レベルでのみ検査が可能であり、ELISA 法を用いて測定される。ELISA 法を用いた抗 ADAMTS13 抗体の測定は感度が高く、後天性 TTP 患者の 97% で

陽性となる一方で、健常人の4%、SLE患者の13%でも陽性となり³³⁾、特異度が低いことに留意する必要がある。

ADAMTS13 活性が10%未満に著減し、抗ADAMTS13自己抗体陰性の場合には先天性TTPが疑われる。しかし、自己抗体陰性の判断は必ずしも容易ではなく、治療後にADAMTS13活性の回復を認め、後天性TTPと判断される症例が少数ながら存在する。先天性TTPを疑った場合には両親のADAMTS13活性を測定するとともに、確定診断としてADAMTS13遺伝子解析を行う必要がある³⁾。

5. TTPと鑑別すべき疾患

TTPはADAMTS13活性著減(10%未満)という指標を有し、診断は比較的明確と考えられるが、臨床症状や検査所見が類似する他疾患が存在し、診療早期において鑑別を要する。その代表的疾患を以下に挙げる。

1) HUS (表1, 図1)

HUSはTTPとともにTMAに分類され、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害を共通して認める。HUSは志賀毒素産生性大腸菌(*Shiga toxin-producing Escherichia coli*: STEC)感染に起因して発症し(STEC-HUS)、腹痛、水様性下痢、血便といった消化器症状を伴うが、TTPでも上述のように一部に消化器症状を合併し、稀ながら腸管虚血による血便を呈する例も報告されている。HUSの腎機能障害はTTPに比して重度であることが多く、血液透析を要するような重症の急性腎不全を認める例ではHUSが疑われる。STEC-HUSの診断では、便培養検査、志賀毒素直接検出法、抗リポポリサッカライド抗体の測定といった方法によってSTEC感染を同定する³⁴⁾。また、STEC-HUS以外のHUSとして、これまで非典型HUS(atypical HUS: aHUS)と呼ばれていた一群に関して、補体制御異常に起因して発症することが報告されるに至り、現在ではaHUSは補体関連TMAとも呼ばれている。aHUSの診断には、TTPとSTEC-HUS、さらには基礎疾患(自己免疫疾患や悪性腫瘍、造血幹細胞移植後など)を有する二次性TMAを除外した上で、これまでにaHUSの原因として報

告された補体関連因子の遺伝学的検査および抗H因子抗体の検索を必要とする³⁵⁾。なお、TTP、HUSには該当せず、基礎疾患も伴わないが、臨床的にTMAと考えられる症例も一部に存在する。

2) DIC

DICは敗血症、造血器悪性腫瘍、固形癌といった基礎疾患に伴って発症し、全身性に著しい凝固活性化を生じ、細小血管内に多発する微小血栓を認める。現在、その診断には日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版が用いられているが、これまでに使用されてきた旧厚生省DIC診断基準、日本救急医学会急性期DIC診断基準ではそれぞれ、後天性TTP症例の約18%、約57%がDICの診断基準を満たすことが指摘されており³⁶⁾、注意を要する。TTPとDICは細小血管内に血栓を生じるという共通の特徴を有するが、TTPは血小板/VWF主体の血栓である一方で、DICではフィブリン/フィブリノゲンを主体とした凝固血栓を認める。そのため、TTPでは通常、PT、APTTは正常範囲内であり、フィブリノゲン、アンチトロンビンの低下はみられない。加えて、FDP、D-dimerは軽度上昇にとどまることが多い。実際に、敗血症性DIC患者と後天性TTP患者を比較した解析では、前者では後者に比して有意にPT、APTTの延長、アンチトロンビンの低下、FDP、D-dimerの上昇がみられた³⁶⁾。

3) Evans 症候群

Evans 症候群は自己免疫性溶血性貧血と特発性血小板減少性紫斑病を合併する疾患である。TTPにみられる細血管障害症性溶血性貧血とは異なり、自己免疫学的機序を反映して直接クームス試験陽性となる。しかし、一部に直接クームス陰性となるEvans 症候群も存在し、鑑別が容易には困難な場合がある。フランスのグループからの報告では、最終的にTTPと診断された患者の実に約20%が初診時にはTTPとは診断されず、その内の51%がEvans 症候群、37%が免疫性血小板減少症と診断されていた²³⁾。また、初診時にTTPと診断されなかった患者の18%で直接クームス試験が陽性であったことから²³⁾、直接クームス陽性をもって直ちにTTPを除外すべきではないことを指摘している。

表3 TTP 疑い例における ADAMTS13 活性著減の予測スコア

項目	PLASMIC スコア ³⁸⁾	French スコア ³⁷⁾
血小板数	< 3 万/ μ L (+1)	< 3 万/ μ L (+1)
血清クレアチニン値	< 2.0 mg/dL (+1)	< 2.26 mg/dL (+1)
溶血所見	+1	—*
間接ビリルビン > 2 mg/dL または、網状赤血球 > 2.5% または、ハプトグロビン検出感度以下		
過去1年間に癌の既往を有さないこと	+1	—*
過去に臓器移植、造血幹細胞移植歴を有さないこと	+1	—*
INR < 1.5	+1	—*
平均赤血球容積 (MCV) < 90fL	+1	—
ADAMTS13 活性 10%未満の確率	低 0~4 : 0~4% 中 5 : 5~24% 高 6~7 : 62~82%	0 : 2% 1 : 70% 2 : 94%

INR, international normalized ratio; MCV, mean corpuscular value

* French スコアは、溶血と破碎赤血球を定義に含む血栓性微小血管症の患者を対象とし、癌、移植、播種性血管内凝固の病歴がないことを前提としている。したがって、これらの項目はスコアに内在するものであると考えられる。

(文献27より引用)

6. TTP 予測スコア (PLASMIC スコア, French スコア)

ADAMTS13 関連検査は TTP の診断に必須であるが、これらの検査を自施設にて実施可能な医療機関は限られており、多くは外部委託され、結果が判明するまでに数日を要する。なお、ISTH のガイドラインでは、ADAMTS13 活性の結果が 72 時間以内に判明することが理想的であるが、7 日以内であれば許容できるとしている²⁷⁾。しかし、TTP は無治療の場合には致死的な疾患であり、血漿交換開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため、後天性 TTP が疑われる際には ADAMTS13 活性の結果を待たずして、血漿交換を開始しなければならない場合がある。その判断において ADAMTS13 活性の低下を予測する指標として、PLASMIC スコアと French スコアの有用性が示されている^{37, 38)}。両者ともに項目は比較的少数であり、血液検査も一般的なものに限定されていることから、ほとんどの医療現場で算出が可

能と考えられる。1 項目を満たす毎に 1 点を加点し、合計点が高いほど ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減している可能性が高くなる (表 3)。PLASMIC スコアでは、外部での妥当性検証の結果、高リスク群 (スコア 6~7) と低/中リスク群 (スコア 0~5) の二分による ADAMTS13 活性著減の予測は、陽性的中率 72%、陰性的中率 98%、感度 90%、特異度 92% であった³⁹⁾。また、高リスク群 (スコア 6~7) においては、血漿交換を受けた群は受けなかった群に比して有意に高い全生存率を認めた一方で、低/中リスク群 (スコア 0~5) では血漿交換の有無で生存率に差はみられなかった³⁹⁾。そのため、PLASMIC スコアは、TTP が疑われる TMA 患者において血漿交換開始を判断するツールとして有用であると考えられる。しかし、これらのスコアは悪性腫瘍、臓器移植、感染症といった基礎疾患のない成人患者を対象としており、小児や基礎疾患を有する患者については評価されていないことに留意すべきである²⁷⁾。さらに、近年の報告では、高齢 TTP 患者では若年患者

と比較して血小板数および血清クレアチニン値が高く、60歳以上では両スコアともに感度が低下することが指摘されており⁴⁰⁾、偽陰性による血漿交換の遅れが危惧される。

7. おわりに

TTPは臨床症状および血小板減少、溶血性貧血といった臨床所見とADAMTS13関連検査を組み合わせることによって診断される。確定診断にはADAMTS13関連検査が必須であるが、多くの施設では結果が判明するまでに時間を要するため、現時点ではPLASMICスコアなどの予測ツールの結果もふまえ、事前確率を総合的に判断した上で血漿交換の開始を検討する必要がある。一方で、今後、新規薬剤の導入に伴って、その費用対効果を考慮すると、さらに精密で迅速な検査法の開発、普及が望まれる。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

久保政之：本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

松本雅則：特許使用料 (アルフレッサファーマ)

文献

- 1) 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* **15**: 312–322, 2017.
- 2) George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* **371**: 654–666, 2014.
- 3) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, 他: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等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. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2020. <https://www.naramed-u.ac.jp/~trans/news/pdf/ttp.pdf>
- 4) 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* **339**: 1578–1584, 1998.
- 5) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339**: 1585–1594, 1998.
- 6) Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV: von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: Connecting the far ends. *Blood* **125**: 2019–2028, 2015.
- 7) Zhang X, Halvorsen K, Zhang CZ, et al.: Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science* **324**: 1330–1334, 2009.
- 8) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al.: Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* **413**: 488–494, 2001.
- 9) 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* **99**: 11902–11907, 2002.
- 10) Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al.: Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* **60**: 1676–1682, 2013.
- 11) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al.: Regional UK TTP registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* **142**: 819–826, 2008.
- 12) Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al.: Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* **3**: e237–e45, 2016.
- 13) Mancini I, Pontiggia S, Palla R, et al.: Clinical and laboratory features of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Fourteen years of the Milan TTP registry. *Thromb Haemost* **119**: 695–704, 2019.
- 14) George JN: TTP: Long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2018**: 548–552, 2018.
- 15) Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* **1**: 590–600, 2017.
- 16) Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, et al.: Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: The experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol* **171**: 836–844, 2015.
- 17) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al.: Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS One* **7**: e33029, 2012.
- 18) Joly BS, Coppo P, Veyradier A: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **129**: 2836–2846, 2017.
- 19) Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al.: Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **119**: 5888–5897, 2012.
- 20) Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al.: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J* **46**: 71–79, 2016.
- 21) Amorosi EL, Ulmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. **45**: 139–159, 1966.
- 22) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al.: ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* **34**: 107–116, 2012.
- 23) Grall M, Azoulay E, Galicier L, et al.: Thrombotic thrombo-

- cytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol* **92**: 381–387, 2017.
- 24) Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T: Laboratory measurement of schistocytes. *Int J Lab Hematol* **29**: 149–151, 2007.
 - 25) Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, et al.: Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost* **13**: 293–302, 2015.
 - 26) Kayashima M, Sakai K, Harada K, et al.: Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2021.
 - 27) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al.: ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **18**: 2486–2495, 2020.
 - 28) Smock KJ: ADAMTS13 testing update: Focus on laboratory aspects of difficult thrombotic thrombocytopenic purpura diagnoses and effects of new therapies. *Int J Lab Hematol* **43** Suppl 1: 103–108, 2021.
 - 29) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, et al.: FRETs-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* **129**: 93–100, 2005.
 - 30) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, et al.: Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* **46**: 1444–1452, 2006.
 - 31) Favaloro EJ, Mohammed S, Chapman K, et al.: A multicenter laboratory assessment of a new automated chemiluminescent assay for ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost* **19**: 417–428, 2021.
 - 32) Scheiflinger F, Knöbl 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* **102**: 3241–3243, 2003.
 - 33) Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al.: ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* **106**: 1262–1267, 2005.
 - 34) 五十嵐 隆；溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班；溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン。東京，東京医学社，2014。
 - 35) 香美祥二，岡田浩一，南学正臣，他；非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会；非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015。日本腎臓学会誌 **58**: 62–75, 2016。
 - 36) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, et al.: Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med* **36**: 436–442, 2021.
 - 37) Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al.: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One* **5**: e10208, 2010.
 - 38) 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* **4**: e157–e164, 2017.
 - 39) Li A, Khalighi PR, Wu Q, et al.: External validation of the PLASMIC score: A clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* **16**: 164–169, 2018.
 - 40) Liu A, Dhaliwal N, Upreti H, et al.: Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion* **61**: 266–273, 2021.