

# 先天性 TTP の治療

日笠 聡\*

## Treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

Satoshi HIGASA

**要約：**先天性血栓性血小板減少性紫斑病（先天性 thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP）は、von Willebrand 因子の切断酵素である A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13（ADAMTS13）の先天的欠乏により、血小板減少、溶血性貧血、腎障害、動揺性精神系精神症状などの症状を発症する疾患である。先天性 TTP の治療は、FFP による ADAMTS13 の補充療法である。後天性 TTP とは異なり血漿交換療法は不要で、FFP の輸注のみで十分症状が改善する。症状の出現を予防するために、非発作時にも FFP の定期輸注が必要な症例から、症状出現時のみに FFP 輸注が必要な症例まで、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。FFP の定期輸注は、我が国の診療ガイドでは 5~10 mL/kg を 2~3 週毎に輸注するとされている。現在遺伝子組み替え ADAMTS13 製剤の開発が進められており、これが承認されれば先天性 TTP の治療は大きく変化すると考えられる。

**Key words:** thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw-Schulman syndrome, ADAMTS13, von Willebrand factor, fresh frozen plasma

### 1. はじめに

先天性血栓性血小板減少性紫斑病（先天性 thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP）は、von Willebrand 因子（VWF）の切断酵素である A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13（ADAMTS13）の先天的欠乏により、血小板減少、溶血性貧血、腎障害、動揺性精神系精神症状などの症状を発症する疾患である<sup>1)</sup>。報告者の名前から Upshaw-Schulman 症候群とも呼ばれ、遺伝形式は常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。推計頻度は欧州では 100 万人あたり 0.5~4 人<sup>2)</sup>、我が国では 110 万人に一人と報告<sup>3)</sup>されており、2019 年までに日本国内で同定された先天性 TTP は 67 例である<sup>4)</sup>。常染色体潜性（劣性）遺伝であるため、本来男女比は同数で

あるはずだが、国内の 67 例では男性 28 例、女性 39 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に TTP の症状が出現し、診断される例が多いためと考えられる<sup>4)</sup>。

### 2. 先天性 TTP の症状

先天性 TTP は、発症時期により早期発症型と成人発症型の 2 つのタイプに分類される<sup>4)</sup>。早期発症型は、新生児期に交換輸血を必要とする Coombs 試験陰性の重症黄疸で発症し、その際に血小板減少をとともうが、必ずしも血小板は 5 万/ $\mu$ L 未満に減少するわけではない。その後乳幼児期から小児期の間は発熱をとともう感染症発症時に血小板減少から始まる TTP 発作を繰り返す。成人発症型は小児期以降に妊娠や感冒などにともなって TTP 発作が出現する。先天性 TTP は溶血の程度が軽く、しばしば特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と誤診される場合があるが、女性の場合は妊娠すると必ず TTP の症状が出現する。

\*責任者連絡先：

兵庫医科大学呼吸器・血液内科  
〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1  
Tel: 0798-45-6886, Fax: 0798-45-6887  
E-mail: parasol@mua.biglobe.ne.jp

本格的な TTP 発作時以外にも、先天性 TTP 患者は全身倦怠感や頭痛、物忘れ、コミュニケーション困難、関節・筋肉痛、腹痛などの非特異的症候を自覚する場合があります<sup>5)</sup>、何度か発作を経験している患者は、これらの症候の増悪により発作の出現を予測できる場合もある。

TTP 発作の出現頻度は症例によって異なり、症候の出現を予防するための定期的治療を必要とする症例から、日常は無治療でも TTP 症候が出現せず、発熱、アルコール摂取、妊娠などの誘因によって症候が出現した時のみ治療を必要とする症例まで様々である。

### 3. 先天性 TTP の合併症

先天性 TTP 患者においては、小児・成人ともに一過性脳虚血発作・脳梗塞、高血圧、急性・慢性腎障害の合併頻度が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。

最も頻度の高い合併症は脳梗塞・一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) で、International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry (International Registry)<sup>6)</sup> では、登録された先天性 TTP 患者 120 例において 25 例 (21%) が脳梗塞、12 例 (10%) に TIA の合併があり、これらの大部分は小児から若年に発生していると報告されている。英国のレジストリー<sup>7)</sup> 73 例においては 14 例 (19%) に脳梗塞、6 例 (8%) に一過性脳虚血発作の合併が報告されており、2001 年から 2020 年までの先天性 TTP に関する症候報告のレビュー 217 例<sup>8)</sup> においても、62 例 (27%) に脳梗塞の合併が報告されている。我が国の調査<sup>9)</sup> では 55 例中 6 例 (11%) に脳梗塞の合併が報告されている。これら脳血管疾患以外にも、認知障害<sup>10)</sup> やうつ病などの精神・神経症候を発症する例も報告されている。

一方、虚血性心疾患の合併は少なく、International Registry<sup>6)</sup> では 5 例 (4%)、症候報告では 5 例 (2%) に虚血性心疾患の合併を認めたが、英国のレジストリー<sup>7)</sup> では虚血性心疾患の合併を認めた症候はいなかったと報告されている。我が国の調査<sup>9)</sup> では 55 例中 1 例 (2%) に心機能低下が報告されている。

腎障害の合併頻度は、International Registry<sup>6)</sup> では、

30 例 (25%) で、12 例 (10%) が人工透析、3 名 (4%) が腎移植を受けていると報告されている。症候報告のレビュー<sup>8)</sup> では 2 例 (3%) に急性腎障害、14 例 (19%) に慢性腎障害を認め、2 例 (3%) が腎移植を受けたと報告されている。我が国の調査<sup>9)</sup> では、55 例中 13 例 (24%) に腎障害を認め、4 例 (7%) が透析治療、1 例 (2%) が腎移植を受けており、先天性 TTP の死亡例 8 例中 5 例 (63%) が血液透析導入後であることが報告<sup>4)</sup> されている。

### 4. TTP 発作時の治療

先天性 TTP の症候出現・増悪時 (発作時) の治療は、FFP 輸注による ADAMTS13 の補充療法である<sup>4)</sup>。後天性 TTP は、ADAMTS13 に対する自己抗体の存在により ADAMTS13 活性が低下する疾患であるため、ADAMTS13 の補充と抗 ADAMTS13 抗体の除去を兼ねて、FFP を置換液とした血漿交換療法 (PE) が必要であるが、先天性 TTP の場合は、FFP の輸注のみで十分症候が改善する。

我が国の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2020<sup>4)</sup> では、先天性 TTP の発作時には、まず FFP 10 mL/kg を 1 日 1 回輸注し、主に血小板数を指標として効果を確認するとされている。症候出現の要因や、程度によって FFP の輸注は 1 回～数回必要となる。

感染症発症やワクチン接種にともなって TTP 発作を発症する症候については、血小板減少などの TTP 症候出現の有無に関わらず、予備的に FFP を投与しておくことで、発作を回避できる<sup>11)</sup> 場合もある。

先天性の凝固因子欠乏である血友病においては、凝固因子の補充療法による活性阻害抗体 (インヒビター) の発生がしばしば大きな問題となるが、先天性 TTP の FFP 輸注による ADAMTS13 インヒビターの発生は極めて少なく、これまでに 2 例<sup>12,13)</sup> が報告されているのみである。この 2 例のうち 1 例は我が国からの報告<sup>12)</sup> であるが、インヒビター力価が < 1.4 BU/mL と低く、妊娠を契機に FFP の輸注を症候出現時のみから定期輸注に変更しても、インヒビター力価の上昇を認めていない。もう 1 例は、FFP の定期輸注のみでは血小板数のコントロールができない

ため、血漿交換が必要となった症例<sup>13)</sup>で、臨床的に問題となるインヒビター症例と考えられる。

先天性 TTP の治療として、欧米では FFP 以外に血漿由来中純度第 VIII 因子濃縮製剤（中純度 FVIII 製剤）による治療も報告<sup>14)</sup>されているが、本製剤は我が国に導入されていない。中純度 FVIII 製剤の ADAMTS13 の含有量は製品によって大きな差があり<sup>15)</sup>、現在我が国で販売されている中純度 FVIII 製剤には、ADAMTS13 が含有されておらず、先天性 TTP に使用した報告もない。

## 5. 非発作時の治療

先天性 TTP の中には、症状の出現を予防するために、非発作時にも FFP の定期輸注が必要な症例から、症状出現時のみに FFP 輸注が必要な症例まであり、有効な投与方法は症例によって異なる。

先天性 TTP は極めて希な疾患であるため、非発作時の FFP の定期輸注の適応や投与量、投与間隔についてのエビデンスはほとんどないが、各国の比較的大きな case series<sup>6-9)</sup>では、約半数～7割の先天性 TTP 患者が FFP の定期輸注を受けており、我が国では 55 例中 41 例 (75%) が定期輸注を実施している<sup>9)</sup>。一方、通常は全く無症状で TTP 発作の頻度が少ない患者や、軽度の血小板減少症があっても他に症状がない患者などには、定期輸注は行われていない。

しかしながら、血小板数が正常範囲内でも、FFP の定期輸注を開始することによって血小板数がさらに増加したり、開始前に認められていた軽度の非特異的症状（頭痛、嗜眠、腹痛）が消失したりすることが報告<sup>7)</sup>されている。また、先天性 TTP に発症する様々な合併症も、TTP による慢性的な微小血管血栓が原因と考えられている。

FFP の定期輸注は TTP 発作だけではなく、これら様々な合併症も改善・予防できる可能性が示唆され、極めて TTP 発作の頻度が低い症例を除き、治療の原則は FFP の定期輸注と考えられる。

ただし、FFP 輸注については、多くの症例にアレルギー反応を認めることや、頻度は低いながら HBV, HCV, HIV などの血液媒介感染症のリスクも残存している。海外では solvent/detergent 処理をした

プール血漿の使用が可能であり、これらのリスクは低くなるが、我が国では使用できない。したがって、アレルギー反応や感染症などの副作用を最低限にするため、FFP 提供ドナーの人数が最小となるように考慮する必要がある。また、頻回な通院や、FFP 輸注の実施にともなう静脈穿刺や時間的拘束も、患者の QOL を損なう原因となる。

このため国際血栓止血学会 (ISTH) の TTP 治療のガイドライン<sup>16)</sup>においても、先天性 TTP の非発作時の治療は、定期的な FFP 輸注、または注意深い経過観察、となっており、すべての症例に定期輸注が推奨されているわけではない。

FFP 輸注後の ADAMTS13 活性の半減期は 2.5～5.4 日と報告されている<sup>17)</sup>ため、投与 5～10 日後にベースライン活性に戻ると予想される。したがって FFP の定期輸注は、我が国の診療ガイドでは 5～10 mL/kg を 2～3 週毎、ISTH の治療ガイドライン<sup>16)</sup>では 10～15 mL/kg を 1～3 週毎に輸注するとされている。実際、我が国の定期輸注例の FFP 平均投与量は 13.2 mL/kg/月で、ISTH の推奨量 20～30 mL/kg/月と比較し投与量が少ない<sup>9)</sup>。

FFP の定期輸注を実施しても、しばしば TTP 発作を発症する症例や、血小板数が 10 万/ $\mu$ L 未満に低下する症例は少なからず存在する。我が国の調査<sup>9)</sup>では、定期輸注を実施している 41 例中、13 例は過去 3 年間に 10 回以上 TTP 発作を発症している。また、症状出現時のみ FFP を投与している 14 例と比較し、定期輸注実施例の方が、TTP 発作の回数や永続的な臓器障害（脳血管疾患・腎障害など）の発症例が多い上、血小板数が低めでクレアチニン値が高いことも報告されている。これらの症例には FFP 投与量や投与頻度を増加させる必要があると考えられるが、定期輸注例では FFP の副作用も多く、治療にともなう時間的拘束も長くなるため、実施が困難な現状と考えられる。

一方、ADAMTS13 活性が低値であるにもかかわらず、無治療でも長期間 TTP 発作を発症しない症例もある。我が国の定期輸注実施例と非実施例を比較した解析<sup>9)</sup>では、ベースラインの ADAMTS13 活性に差はないが、一部の遺伝子変異が TTP 発作の頻度と関連している可能性が示唆されている。一方、同じ

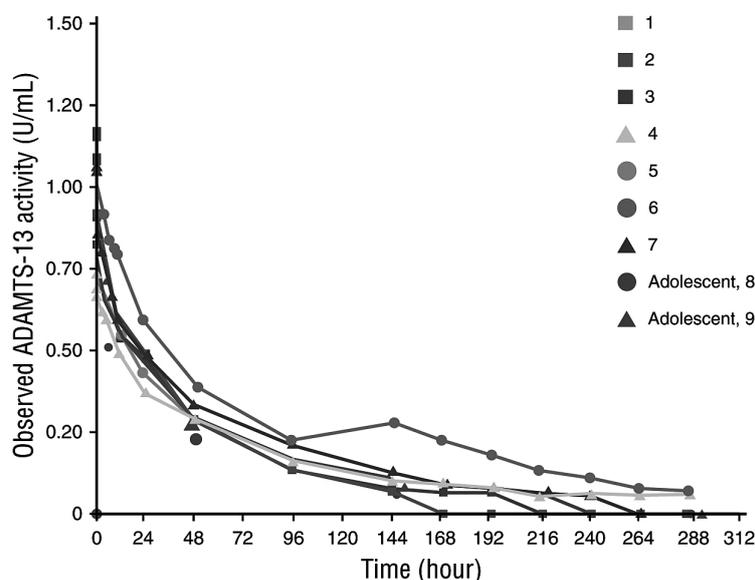


図1 遺伝子組み替え ADAMTS13 製剤 40 U/kg 投与後の薬物動態<sup>21)</sup>

ADAMTS13 遺伝子変異を持つ兄弟姉妹の間でも異なる疾患の重症度が報告されていることから、疾患の経過は ADAMTS13 遺伝子変異だけでなく、他の因子にも依存すると考えられている。

無治療でも TTP 発作を発症しない症例に対して、累積的な臓器障害を避けるために ADAMTS13 の補充が必要かどうかは不明だが、画像診断において微小血管血栓症の証拠が検出された場合には、ADAMTS13 の補充を開始すべきと考えられる。

## 6. 妊娠時の管理

妊娠は先天性 TTP 発症・増悪の誘因となり、成人発症型の先天性 TTP は、しばしば妊娠を契機に初回の TTP 発作を発症して診断される。先天性 TTP の妊婦における TTP 発作は、妊娠中期あるいは後期に発症することが多く、我が国の調査<sup>18)</sup>によると、24 例の女性先天性 TTP 症例うち 9 例 (38%) がこの時期に発症し診断を受けている。これは妊娠による生理的な VWF の増加と超高分子 VWF マルチマー (UL-VWFMs) の出現が、妊娠中期～後期にかけて顕著となるためと考えられる。

我が国の先天性 TTP 女性の妊娠例 21 例 (38 妊娠)

についての後方視的解析<sup>19)</sup>によると、妊娠前に TTP が診断されていた症例 (12 妊娠) の多くは、出産まで頻回に ADAMTS13 活性が測定され、10 例が FFP の定期輸注を受けたが、妊娠後の診断例 (26 妊娠) では 23 例が FFP の輸注がなされず、3 例に FFP の試験投与が実施されたのみであった。この結果、妊娠前の診断例では 11 例 (91.7%)、定期輸注を受けた例では 9 例 (90%) に生児を得られたのに対し、妊娠後の診断例で生児を得られたのは 13 例 (50%) と少なく、生児を得られなかった症例はすべて子宮内胎児死亡であった。妊娠管理に成功した症例は、少なくとも 5 mL/kg/週以上の FFP の定期輸注を受けていたが、ADAMTS13 活性が 5% 以上ある症例については、FFP の定期輸注を行わなくても妊娠中に TTP 発作を発症していない。妊娠の継続に必要な FFP 投与量は症例によって異なると考えられるが、非妊娠時よりも投与量・投与頻度を増加させる必要があり、ADAMTS13 活性を最低 5% 以上に維持することが必要であろうと推測されている<sup>19)</sup>。

ISTH の TTP 治療のガイドライン<sup>16)</sup>においても、先天性 TTP 症例の妊娠・出産管理においては、FFP の定期輸注が母子の死亡率や罹患率を減らすことができると考えられるため、これを強く推奨すると記

載されている。

出産については、妊娠35週以降にはUL-VWFMsが出現し血栓症のリスクが高くなる可能性がある<sup>19)</sup>ことや、満期産は母子ともにリスクが増加する<sup>20)</sup>との報告もあることから、36~38週に計画的帝王切開を実施する方が望ましいと考えられる<sup>19)</sup>。

出産後いつまで定期補充療法を継続するかについては、今のところ明確な基準はない。

## 7. 今後の治療

先天性TTPの治療はADAMTS13の補充であるが、現状ではFFP以外の治療選択肢はない。FFPの様々な欠点を克服し、さらに在宅治療も可能とするため、現在遺伝子組み替えADAMTS13製剤(rADAMTS13製剤)の開発が進められている。2016年には先天性TTP患者15例を対象とした投与試験が実施され、5、20、40単位/kgの3種類の投与が実施された<sup>21)</sup>。

rADAMTS13の薬物動態はFFPの輸注と相違なく、回収率が0.0232単位/mL・kg/U、初期相半減期17.0時間、終末相半減期59.2時間、40単位/kgを投与した場合、最高血中濃度は0.948単位/mLであった(図1)。製剤投与による重篤な有害事象やADAMTS13抗体の発現は認められていない<sup>21)</sup>。

2017年からは本製剤の第III相試験が開始されており、現在は継続試験が実施中である<sup>22)</sup>。第III相試験は、本製剤の定期補充と、症状出現時補充の2つのアームで実施され、定期補充は40単位/kgを週1回または2週に1回投与、症状出現時補充は初回に40単位/kgを投与し、2日目に20単位/kg、3日目を以降症状軽快後2日目まで15単位/kgを投与するプロトコルで実施されている。

本製剤は、約5mLの溶解液で溶解し2~4mL/分の速度で静脈内投与するものであり、FFPの投与に比較して格段に時間的拘束が少なくなる上、アレルギー反応のリスクも減少すると考えられる。また、在宅自己注射療法が承認されれば、通院頻度も大幅に減少するため、先天性TTPの治療が一変すると考えられる。様々な理由でFFPの定期補充が困難・不十分な症例に対しても、本製剤であれば十分な治療が可能と考えられるため、将来は先天性TTPの診断

が確定した時点から定期補充を開始することが、標準的な治療となる可能性も考えられる。

## 8. 終わりに

先天性TTPの治療は、rADAMTS13製剤が承認されれば大きく変化すると考えられる。本製剤により患者の予後とQOLが大きく改善することを期待している。

著者の利益相反(COI)の開示：

研究費(受託研究, 共同研究, 寄付金等)(中外製薬)

## 文献

- 1) Kremer Hovinga JA, George JN: Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **381**: 1653–1662, 2019.
- 2) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al.: Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie* **33**: 138–143, 2013.
- 3) Kokame K, Kokubo Y, Miyata T: Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* **9**: 1654–1656, 2011.
- 4) TTP グループ厚難血班：血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2020. <https://www.narmed-u.ac.jp/~trans/news/pdf/ttp.pdf> (accessed 20. Apr. 2022), 2020.
- 5) Oladapo AO, Ito D, Hibbard C, et al.: Patient experience with congenital (hereditary) thrombotic thrombocytopenic purpura: A conceptual framework of symptoms and impacts. *Patient* **12**: 503–512, 2019.
- 6) van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al.: The international hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica* **104**: 2107–2115, 2019.
- 7) Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al.: Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **133**: 1644–1651, 2019.
- 8) Borogovac A, Reese JA, Gupta S, et al.: Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* **6**: 750–759, 2022.
- 9) Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, et al.: 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* **194**: 444–452, 2021.
- 10) Alwan F, Mahdi D, Tayabali S, et al.: Cerebral MRI findings predict the risk of cognitive impairment in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **191**: 868–874, 2020.
- 11) Hamada E, Sakai K, Yamada S, et al.: No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: A Japanese registry

- survey. *Ann Hematol* **101**: 1115–1117, 2022.
- 12) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al.: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* **9** Suppl 1: 283–301, 2011.
  - 13) Raval JS, Padmanabhan A, Kremer Hovinga JA, et al.: Development of a clinically significant ADAMTS13 inhibitor in a patient with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* **90**: E22, 2015.
  - 14) Lester WA, Williams MD, Allford SL, et al.: Successful treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura using the intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y. *Br J Haematol* **119**: 176–179, 2002.
  - 15) Kingsland S, Feldman P: A DAMTS-13 content of plasma-derived factor VIII/ von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol* **89**: 667–668, 2014.
  - 16) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al.: ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **18**: 2496–2502, 2020.
  - 17) Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, et al.: Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **17**: 88–98, 2019.
  - 18) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al.: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: A series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* **144**: 742–754, 2009.
  - 19) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, et al.: Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **18**: 2929–2941, 2020.
  - 20) Scully M, Thomas M, Underwood M, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* **124**: 211–219, 2014.
  - 21) Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al.: Recombinant ADAMTS-13: First-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **130**: 2055–2063, 2017.
  - 22) Nisha J, Cecilia M, Leah M: Recombinant ADAMTS13 for patients with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: Design of a phase 3b open-label continuation study of prophylactic and on-demand treatment. *Blood* **138**: 4252, 2021.