

後天性 TTP の治療

宮川義隆*

Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Yoshitaka MIYAKAWA

要約：後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性 TTP）の治療は、血漿交換が従来の隔日から連日に変更し、抗 CD20 抗体リツキシマブの適応拡大により再発・難治例の予後が改善した。欧米では、抗フォンビルブランド因子（VWF）抗体カブラシズマブが実用化され、死亡率が低下し、急性期の血栓症の減少と入院期間の短縮に繋がった。本稿ではフランス TMA センターで行われたトリプル療法（血漿交換、免疫抑制（副腎皮質ステロイド、リツキシマブ）、カブラシズマブ）の最新データを最初に紹介する。トリプル療法は従来の治療と比べて、複合エンドポイント（死亡、治療無効）が 12.2% から 2.2% と改善した。さらに血小板数が正常化するまでの日数と入院期間が短縮した。本稿では国内の薬事承認に近いカブラシズマブの海外試験と、国内外のガイドラインで推奨されている各種治療について解説する。

Key words: TTP, rituximab, caplacizumab, plasma exchange, thrombotic thrombocytopenic purpura

1. はじめに

後天性の血栓性血小板減少性紫斑病（acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: aTTP）は、溶血性貧血、血小板減少と臓器障害を特徴とする血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy: TMA）のひとつである。フォンビルブランド因子（von Willebrand 因子：VWF）を分解する ADAMTS13 酵素に対する自己抗体が病因であることから、海外では免疫性血栓性血小板減少性紫斑病（immune-mediated TTP: iTTP）と呼ばれる。これまで aTTP の治療は、血漿交換療法と副腎皮質ステロイドであった。医師主導治験の研究成果により、国内では再発・難治例に抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブが処方できるようになった。欧米では急性期に血漿交換と副腎皮質ステロイドに、抗 VWF 抗体カブラシズマブとリツキシマブを併用することが標準治療となってい

る。これにより入院期間が約 1~2 週間と短くなり、急性期の死亡と重篤な血栓症の合併、再発を予防できるようになった。本邦でも近々カブラシズマブの薬事承認が期待されることから、海外 Phase 3 試験とフランス TMA センターのレジストリーデータを中心に、最新の知見を紹介したい。

2. ガイドライン

2020 年に国内の研究班¹⁾と国際血栓止血学会²⁾が、TTP のガイドラインを発表した。国内のガイドラインが急性期に強く推奨しているのは、血漿交換と副腎皮質ステロイドである（表 1）¹⁾。難治例と早期再発例には、リツキシマブを強く推奨している¹⁾。国際血栓止血学会のガイドラインは、急性期の症例に血漿交換、副腎皮質ステロイドとリツキシマブの併用を推奨している²⁾。リツキシマブは急性期に投与すると、再発を防ぐ効果を期待できる²⁾。なお、初発と再発例の急性期に、カブラシズマブを推奨している（表 1）²⁾。

*責任者連絡先：
埼玉医科大学病院血液内科
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
Tel: 049-276-1111, Fax: 049-276-8025
E-mail: miyakawa@saitama-med.ac.jp

表1 後天性TTPに対する標準治療

	血漿交換	免疫抑制	抗フォンビルブランド因子抗体
初発, 急性期	血小板数が2日連続して正常化するまで連日行う	副腎皮質ステロイド	カブラシズマブ*
再発・難治例	血小板数が2日連続して正常化するまで連日行う	副腎皮質ステロイドとリツキシマブ	カブラシズマブ*
寛解期	不要	ADAMTS13 活性が低値の場合, 再発予防にリツキシマブを考慮	不要

備考：リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体製剤。カブラシズマブは国内未承認（令和4年8月現在）

3. 欧米における最新のトリプル療法（国内未承認薬を含む）

カブラシズマブは2018年に欧州、2019年に米国でaTTPに薬事承認された。Phase 3試験においてプラセボ群と比べて、カブラシズマブ群では血小板数が正常化するまでの時間が短く、死亡率と重症血栓症の合併を防ぐ効果を認めた³⁾。このことからフランスTMAセンターは、90名のaTTP患者に血漿交換、免疫抑制（副腎皮質ステロイドとリツキシマブ）、カブラシズマブのトリプル療法の臨床試験を前向きに行った⁴⁾。従来、リツキシマブはフランスでも再発・難治例を中心に処方されていたが、2019年に初発の急性期に処方するのが標準治療となった。被検者90名の年齢45歳（中央値）、女性70%、Hb 8.9 g/dL（中央値）、血小板1.2万（中央値）、血清LD 5,100、全例がADAMTS13活性10%未満であった⁴⁾。フランスTMAセンターに登録された過去のaTTP 180例を対照群として、トリプル療法の有効性と安全性を評価した。

TMA患者の入院後、FrenchスコアでADAMTS13活性の著減を予測し、速やかに血漿交換、免疫抑制療法、カブラシズマブのトリプル療法を開始した。免疫抑制はプレドニゾロン1 mg/kg（最高100 mg）、カブラシズマブの初回は10 mgを静脈内注射後、1回10 mgを毎日、皮下注射した。血漿交換は血小板数が2日連続して正常化するまで毎日行った。カブラシズマブは血漿交換終了後、30日間の投与を行った。なお、早期再燃を防ぐため、ADAMTS13活性が

20%を超えるまでカブラシズマブを続けた。リツキシマブは1回375 mg/m²をDay 1, 4, 8, 15に投与した（国内の用法と異なる⁴⁾。

主要評価項目（死亡と治療無効）は対照群12.2%に対し、トリプル療法群は2.2%と大きく改善した（ $p = 0.01$ ）（表2）⁴⁾。なお、副次評価項目である死亡、無効例、再燃（血漿交換中止30日以上有病勢悪化）は、全て対照群と比べてトリプル療法群による高い治療効果を認めた（表2）。トリプル療法群の血小板数が正常化するまでの日数は5日と、対照群の12日と比べて半減した。これに伴い入院期間も22日から13日と短縮、使用した新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）も5割減量した（表2）。

なお、カブラシズマブの主な副作用は、VWF活性の低下による出血症状である（表3）⁴⁾。重症出血2例（消化管出血、過多月経）、臨床的に意義のある非重症出血11例（消化管出血3名、鼻血7名、皮下血腫1名）、臨床的に意義がない出血17名（皮下出血9名、歯肉出血6名、カテーテル関連出血2名）であった⁴⁾。

4. 後天性TTPに対する標準治療（国内）

2018年4月から後天性TTPに対する血漿交換は、従来の週3回から血小板数が正常化して2日後まで連日施行できるようになり、欧米と同じ環境で治療が行えるようになった⁵⁾。リツキシマブは医師主導治験（厚生労働科学研究、研究代表者 宮川義隆）の研究成果をもとに、2020年2月に適応拡大し

表2 後天性 TTP 患者に対するトリプル療法の有効性 (フランス)

Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P
主要評価項目			
死亡と治療無効	2 (2.2%)	22 (12.2%)	.01
フランス重症度スコア			
0~2	2 (2.8%)	15 (8.3%)	<.01
3~4	0	7 (33%)	
副次評価項目			
死亡	1 (1.1%)	12 (6.7%)	.06
治療無効	1 (1.1%)	16 (18%)	.01
再燃	3 (3.4%)	70 (44%)	<.01
血小板数正常化までの日数	5 (4~6)	12 (6~17)	<.01
寛解までの血漿交換の回数	5 (4~7)	10 (6~16)	<.01
使用した血漿量 (L)	24.2 (18.3~30.2)	44.4 (26.3~74.3)	<.01
ADAMTS13 活性 > 20% に回復するまでの日数	28 (14~42)	48 (24~83)	<.01
入院日数	13 (9~19)	22 (15~30)	.01
血栓症	11 (12%)	20 (11.1%)	.79

後天性 TTP 患者 (90 名) に、血漿交換、免疫抑制 (副腎皮質ステロイド、リツキシマブ)、カブラシズマブのトリプル療法を行い、ヒストリカルコントロール群 (180 名) と有効性と比較した。(文献 4 より改変)

表3 後天性 TTP 患者に対するトリプル療法の有害事象 (フランス)

有害事象	件数	備考
重篤な出血	2	下部消化管の出血性ショック (1), ヘモグロビン 2.5 g/dL 低下を伴う月経過多 (1)
臨床的に注意を要する非重篤な出血	11	消化管出血 (3), 鼻血 (7), 25 cm ² 以上の皮下出血 (1)
臨床的に注意を要さない非重篤な出血	17	皮下出血 (9), 歯肉出血 (6), カテーテル関連出血 (2)
炎症反応	6	注射部位反応
血小板増多	19	血小板数 45 万/μL~60 万/μL (11) 60 万/μL~90 万/μL (7) > 90 万/μL (1)

(文献 4 より改変)

た^{6,7)}。国内ガイドラインにおいて、急性期の治療は、血漿交換と副腎皮質ステロイドである¹⁾。プレドニゾン 1 mg/kg とステロイドパルスのとどちらが有効かは明らかではない。再発・難治例にリツキシ

マブが推奨されている (表 1)¹⁾。なお、寛解期に ADAMTS13 活性が 10% 未満に低下すると再発するリスクが高く、海外ではリツキシマブの投与が推奨されているが (表 1)⁷⁾、国内では投与経験が限られ

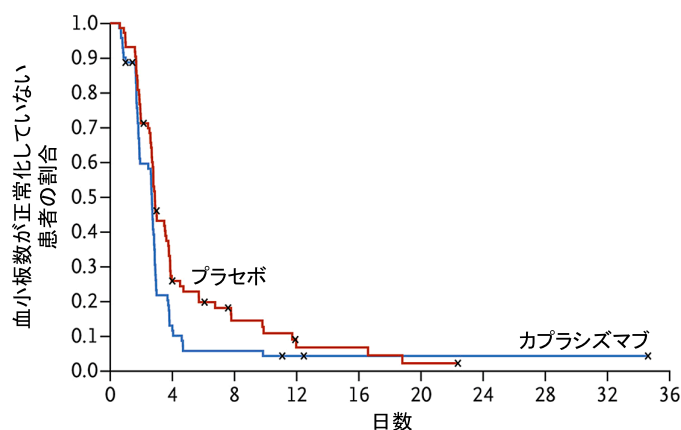


図1 後天性TTP患者に対するカブラシズマブのPhase 3試験
Kaplan-Meier解析の結果、プラセボ群と比べて、カブラシズマブ群の血小板数の正常化が早かった。(文献3より改変)

ているため、症例毎に慎重に検討する¹⁾。なお、令和4年8月現在、国内でカブラシズマブは未承認であるが、aTTPの日本人患者を対象にしたPhase 2試験で効果と安全性を検証しており(2021年12月、アメリカ血液学会総会で発表)、薬事承認後は初発例と再発例の急性期に、TTP診療の経験がある臨床医による速やかな投与が期待される。

5. 血漿交換

循環血漿量の1~1.5倍のFFPを用いる¹⁾。循環血漿量は体重(kg)×70 mL/kg×(1-Hct(%)/100)より計算するが、FFPの必要量は50~75 mL/kgを目安にしても良い¹⁾。FFPを用いる理由は、ADAMTS13の補充、ADAMTS13インヒビターと超巨大VWFの除去である¹⁾。夜間または休日に血漿交換ができない施設でFFPを投与するよりも、TTPに詳しい医療機関に搬送して速やかに血漿交換を開始することが救命に繋がる。なお、血漿交換の主な副作用として、じんま疹、喘息、血圧低下などのアレルギー症状があり、ハイケアユニットなどで定期的なモニタリングが望まれる。

6. カブラシズマブ

ベルギーのベンチャー企業 Ablynx が開発した抗

VWF抗体である⁷⁾。VWFのA1ドメインに対する低分子抗体で、血小板表面のGp1b(VWF受容体)との結合を阻害する。この薬理作用により細血管内の血栓形成が抑えられ、カブラシズマブ投与開始から数日後に血小板数の正常化と血漿交換の中止を期待できる。カブラシズマブの開発において、特筆すべきことはPhase 3試験は、プラセボ対照比較試験としたことである³⁾。血小板数が正常化するまでの日数が短縮し(図1)、複合エンドポイント(TTP関連の死亡、再発、主要な血栓症)がプラセボ群49%と比べて、カブラシズマブ群では12%と統計学的に有意な治療効果を認めた(P<0.001)¹⁾。Phase 3試験の成績は、2019年のN Engl J Med誌に掲載され³⁾、国際血栓止血学会のTTPガイドライン²⁾に大きな影響を与えた。1991年のN Engl J Med誌でaTTPの治療が従来の血漿輸注から血漿交換に代わり、2010年代にリツキシマブが登場した。それから10年経過して、aTTPの治療をカブラシズマブが大きく進歩させた。

7. 再発・難治例のリツキシマブ

厚生労働科学研究(難治性疾患等実用化研究事業)として、「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第II相医師主導治験」(研究代表者 宮川義隆)を平成25~26年度に行った⁶⁾。20歳以上の成

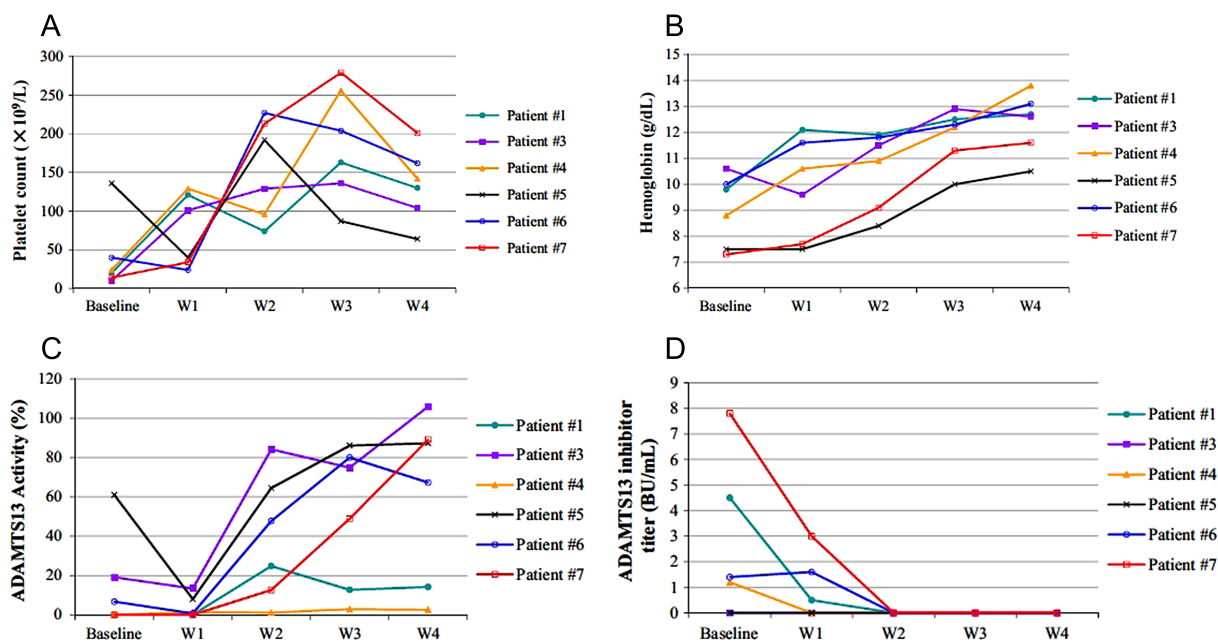


図2 日本人の後天性TTP患者，難治例に対するリツキシマブのPhase 2 医師主導治験標準治療である血漿交換と副腎皮質ステロイドに，リツキシマブを併用した．治療開始4週間の(A) 血小板数，(B) 血清ヘモグロビン値，(C) ADAMTS13 値，(D) ADAMTS13 インヒビター力価を示す．(文献6)

人，日本人のaTTP患者のうち，血漿交換を5回行っても血小板数が5万/μL以下，またはADAMTS13インヒビター2 BU/mL以上の患者を対象とした．治療は血漿交換とステロイドパルスに，リツキシマブ1回375 mg/m²を週1回，4週間投与した．国内13施設から14名の候補者にスクリーニング検査を行い，7名にリツキシマブを投与した⁶⁾．患者背景は女性42.9%，年齢42歳(中央値)，ベースラインの血小板数2万/μL，難治例が100%であった．治療開始から速やかに血小板数と貧血が改善し，ADAMTS13活性の上昇を認めた(図2)．ADAMTS13インヒビターは治療開始2週間後に陰性化した(図2)．重篤な副作用としてサイトメガロウイルス感染症1名，中等症は菌血症，血小板減少を認めたが，死亡例はなかった⁶⁾．

8. 急性期のリツキシマブ

英国，フランス，米国でも長い間，リツキシマブはaTTPの再発・難治例を対象にしていた．2011年

に英国 Scully らが急性期のaTTPにリツキシマブを投与すると，ヒストリカルコントロール群と比べて再発率が低下することを発表した⁸⁾．この研究は欧米のTTP診療に大きな影響を与え，急性期でも特に重症化しやすい症例(中枢神経症状，虚血性心疾患の合併．ADAMTS13インヒビター>2 BU/mL)に積極的に処方されるようになった⁷⁾．このPhase 2試験では，発症から3日以内の急性期症例40名に，リツキシマブを1回375 mg/m²を4回投与した⁸⁾．ヒストリカルコントロール群と比べて，一部の患者群で入院期間と血漿交換の減少を認めた．なお，再発率はコントロール群57%(中央値18か月)に対して，リツキシマブ投与群は10%(中央値27か月)と大きく改善した(図3)⁸⁾．なお，リツキシマブ投与群で感染症の増加，重篤な有害事象を認めなかった⁸⁾．2011年と古い研究でコントロール群の再発率が57%と一般診療の20~30%と比べて高い点に留意すべきであるが，急性期に対して初めて行われたPhase 2試験として高く評価されている．

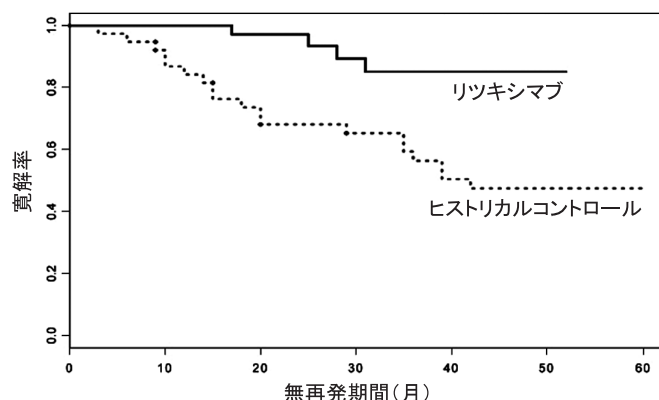


図3 後天性TTPの急性期に対するリツキシマブ（英国，Phase 2 試験）

発症から3日以内の後天性TTP患者に、血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブを併用した。リツキシマブ群（40名）はヒストリカルコントロール群（40名）と比べて、再発率が57%から10%に低下した。（文献8より改変）

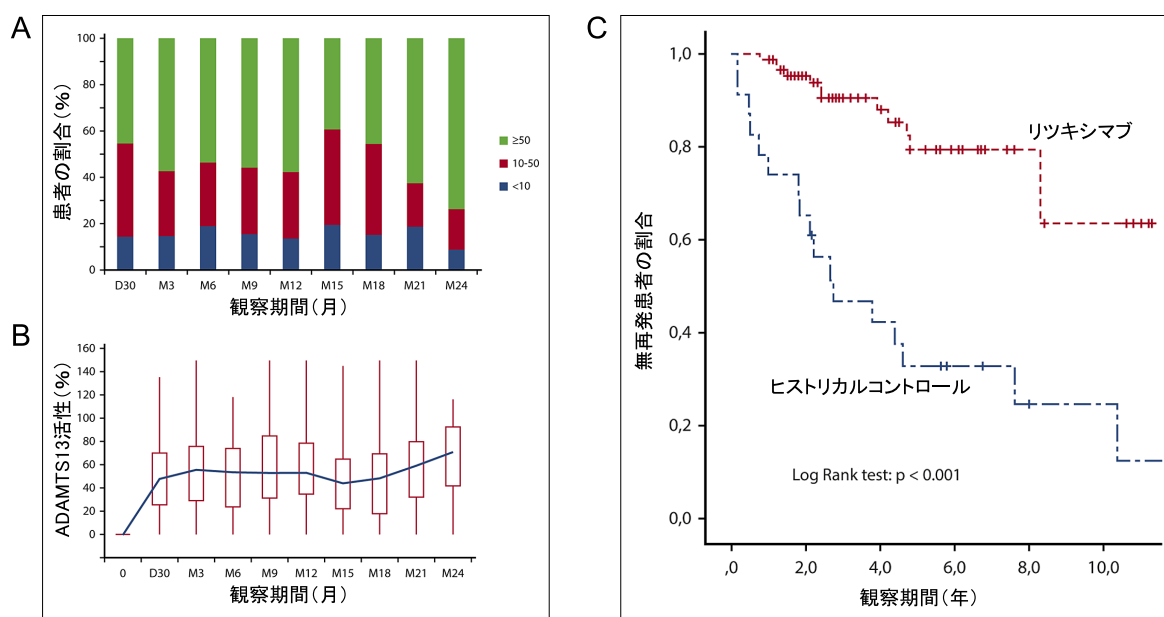


図4 後天性TTPの寛解期のADAMTS13活性著減例に対するリツキシマブ

血漿交換により血小板数が正常化した寛解例のうち、ADAMTS13活性が10%未満の患者92名にリツキシマブを投与した。（A）投与30日後に86%がADAMTS13活性>10%に回復した。（B）観察期間24か月間のADAMTS13活性は安定した。（C）再発率はヒストリカルコントロール群（23例）74%に対し、リツキシマブ群は15%に減少した。（文献10より改変）

9. 寛解期のリツキシマブ

aTTPは血漿交換と副腎皮質ステロイドにより寛解しても、数年後に2~3割が再発する。寛解例をどのように経過観察すればよいか標準化されていないが、

国際血栓止血学会のガイドライン⁹⁾によれば、寛解後の3か月は毎月、その後1年間は3か月毎、それ以降は6~12か月毎に、診察と一般採血に加えて、ADAMTS13活性の測定が提案されている。ADAMTS13活性<10%になると、aTTPは再発しやす

く注意を要する⁹⁾。

フランス TMA センターの Jestin らは、寛解期に ADAMTS13 活性が 10% 未満に低下した aTTP 患者 92 名を対象にリツキシマブを投与した¹⁰⁾。被検者の背景は女性 73%，年齢 42 歳（中央値），急性期の治療は副腎皮質ステロイド（92%），リツキシマブ（54.3%）であった。なお、25 名（27%）において血漿交換終了後も ADAMTS13 活性は低値であった。リツキシマブの投与回数は 1 回（42 名），2 回（15 名），4 回（33 名）と幅があった¹⁰⁾。なお、リツキシマブの投与量は 1 回 375 mg/m²（79 名），1 回 500 mg/m²（13 名）であった。治療開始 30 日後に、ADAMTS13 活性は 10% 以上に 76 名（83%）が回復した（図 4A）¹⁰⁾。治療開始 3 か月後に 56% の患者の ADAMTS13 活性が正常化した。観察期間 24 か月において、ADAMTS13 活性は 6 か月まで上昇し、その後は安定化した（図 4B）。なお、特筆すべきは、ヒストリカルコントロール群（23 名）は、7 年間で 74% が再発したのに対し、本試験でリツキシマブを予防投与すると再発率は 15% に抑えられたことである（図 4C）。国内では ADAMTS13 活性が著減した寛解例に対するリツキシマブの効果と安全性は検証されていないが、再発時の死亡リスクを念頭に症例毎に慎重に検討しても良い¹⁾。

10. その他の治療

本邦と海外のガイドラインで、シクロホスファミド、ビンクリスチン、シクロスポリン、脾臓摘出術、免疫グロブリン大量療法について記載があるが^{1,9)}、いずれもリツキシマブとカプラシマブが登場する

前の治療であり、難治例を除き使用することは稀である⁹⁾。

著者の利益相反（COI）の開示：

役員・顧問職・社員など（全薬工業），臨床研究（治験）（サノフィ），その他の報酬（サノフィ）

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「血液凝固異常症等に関する研究」班，血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020.
- 2) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al.: ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **18**: 2496–2502, 2020.
- 3) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al.: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **380**: 335–346, 2019.
- 4) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al.: A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* **137**: 733–742, 2021.
- 5) 宮川義隆：TTP 診療の最前線。臨床血液 **61**: 1331–1337, 2020.
- 6) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al.: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* **104**: 228–235, 2016.
- 7) 宮川義隆：血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する分子標的治療。血栓止血誌 **31**: 28–36, 2020.
- 8) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al.: 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.
- 9) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al.: Good clinical practice (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **18**: 2503–2512, 2020.
- 10) Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al.: Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **132**: 2143–2153, 2018.