



TTP 治療－新ガイドライン－ カプラシズマブにより変わる血栓性 血小板減少性紫斑病（TTP）の治療

足立 達哉[†]

IRYO Vol. 78 No. 4 (256–259) 2024

【キーワード】 血栓性血小板減少性紫斑病、フォンヴィルブランド因子、ADAMTS13、カプラシズマブ

●●血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） の病態

血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP）はフォンヴィルブランド因子の切断酵素であるADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs 13) の活性が低下により生じる致死的の血栓性疾患である。①血小板減少による出血傾向、②溶血性貧血、③腎機能障害、④動搖性の精神症状、⑤発熱が五徴として挙げられるが病初期にはすべてがそろわないことも多い。末梢血中の破碎赤血球の増加が血栓性微小血管血栓症（thrombotic microangiopathy: TMA）を疑う重要な所見である。TMAが疑われた場合、次に図1のフローチャートに従い鑑別を行う。ADAMTS13活性が10%未満であれば、先天性あるいは後天性のTTPと診断される。

ADAMTS13は肝臓の星細胞で産生されるメタロプロテアーゼの一種であり、血管内皮で産生されたフォンヴィルブランド因子マルチマーを適切なサイズに切断する（図2a）。フォンヴィルブランド因子

は折りたたみ構造をとって流血中に存在するが、ずり応力がかかる末梢血管では進展され血小板結合部位が露出する。そしてフォンヴィルブランド因子は適切なサイズに切断される¹⁾。TTPではADAMTS13の切断を受けない巨大フォンヴィルブランド因子マルチマーが増加しており血小板血栓を形成する（図2b）。血栓により赤血球は機械的に破壊され溶血性貧血・破碎赤血球を生じる。血栓は動脈側だけでなく静脈側に形成されることもある²⁾。

TTPの発症率は年間100万人あたり4人と稀な疾患であり厚生労働省の指定難病に分類されている。ADAMTS13活性5%未満の日本の症例では、発症年齢の中央値54歳で性差はほとんどなく女性の比率は55%と報告されている。遺伝子異常によりADAMTS13活性が低下する先天性TTPとADAMTS13に対する自己抗体（インヒビター）の出現によりADAMTS13活性が低下する後天性TTPに分けられる。臨床的には後天性TTPの頻度の方が高くTTP全体の95%以上を占める。

先天性TTPはその報告者の名を取りUpshaw-Schulman症候群（USS）ともいわれる。第9染色

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 †医師
著者連絡先：足立達哉 国立病院機構名古屋医療センター
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸四丁目1番1号
e-mail : adachi.tatsuya.gk@mail.hosp.go.jp
(2024年4月25日受付 2024年8月2日受理)

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Management in Caplacizumab Era
Tatsuya Adachi

NHO Nagoya Medical Center

(Received Apr. 25, 2024, Accepted Aug. 2, 2024)

Key Words : thrombotic thrombocytopenic purpura, von Willebrand factor, ADAMTS13, caplacizumab

血液内科

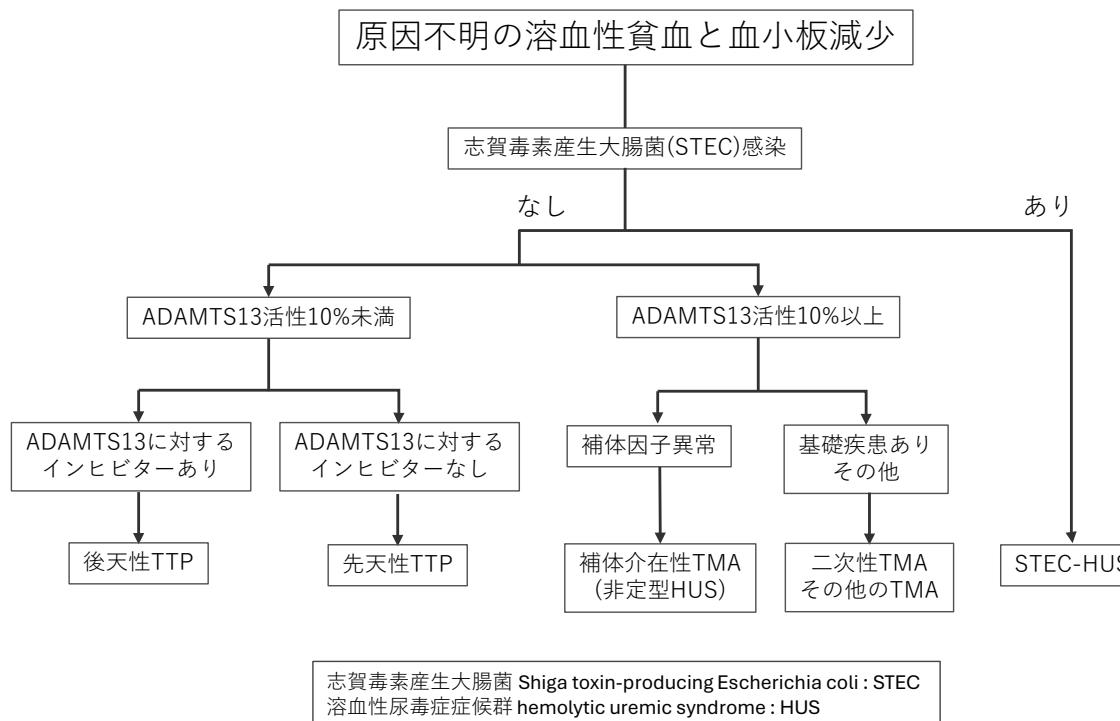
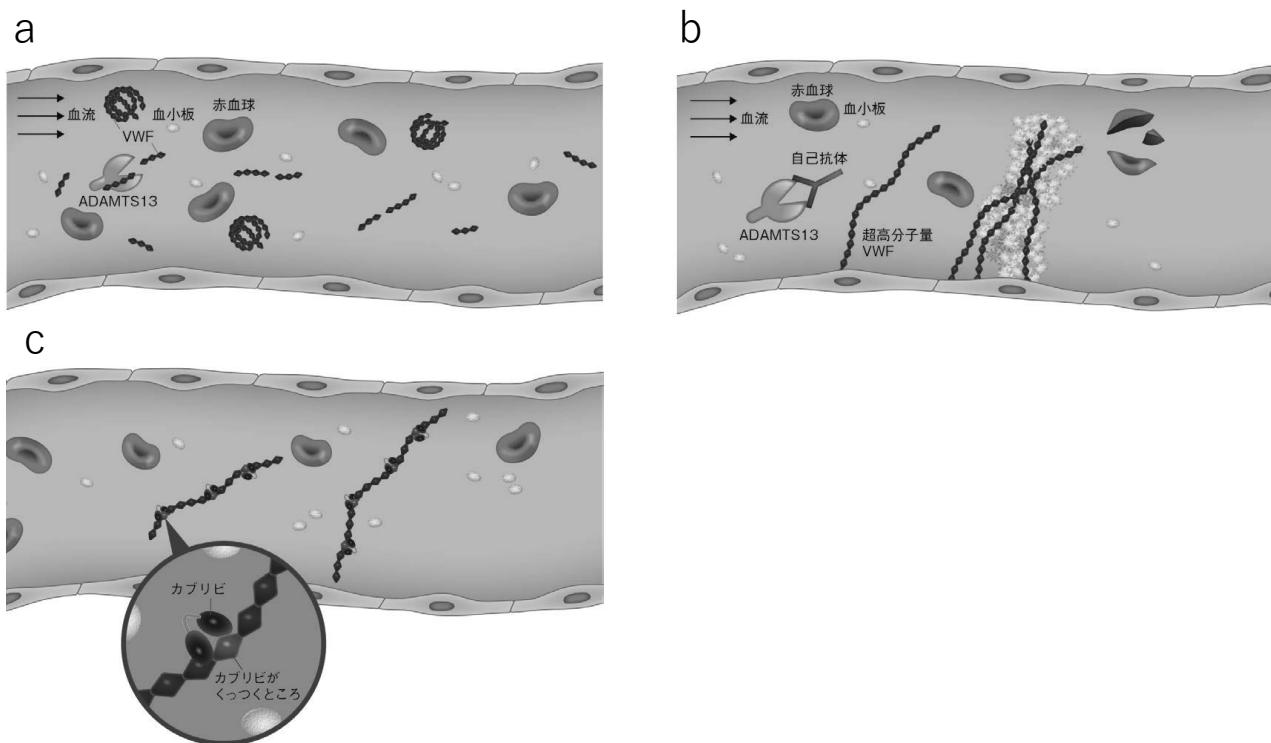


図1 血栓性微小血管血栓症（TMA）の鑑別

図2 血栓性血小板減少性紫斑病における血管と血流 (a: 正常 b: 後天性 TTP c: カプリシズマブ使用時)
「サノフィ株式会社. カプリビを使用する患者さんへ」(監修: 埼玉医科大学病院血液内科 教授 宮川義隆 先生) より引用

体上にあるADAMTS13遺伝子の変異により発症し、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）を示す。生後まもなく発症する重症型が約半数を占めるが、学童期あるいは成人期に発症する症例もある。妊娠を契機に発症し先天性TTPと診断される症例報告が多い。

●●血栓性血小板減少性紫斑病の治療薬

先天性TTPはADAMTS13活性の低下が原因であり、新鮮凍結血漿の輸血が行われてきた。定期輸注が必要な症例から増悪時のみに輸注を行う症例まで

さまざまである。2024年3月には遺伝子組換えヒトADAMTS13 製剤が製造販売承認を受けており、治療選択肢が拡がった。

一方、後天性TTPは以前より血漿交換が行われていた。血漿交換によりADAMTS13の補充とインヒビターの除去、血栓の原因となる高分子フォン・ウィルブランド因子マルチマーの除去が期待される。以前は週3回までに制限されていたが、2018年4月から国際基準と同様の1日1回連日、開始後1カ月を限度として血小板数が正常化（15万/ μ l以上）した2日後まで連日施行することが可能となった。

前述のように後天性TTPはADAMTS13に対する自己抗体が原因であり、自己免疫疾患としての治療が併用される。ステロイド剤に加え2020年2月リツキシマブの保険適応が進んだ。さらに2022年12月には血栓症に対する治療としてカプラシズマブ（カブリビ[®]）が保険収載されTTPの治療が大きく進歩した。

カプラシズマブはフォン・ウィルブランド因子のA1ドメインに結合し血小板の結合を阻害する（図2c）。それにより血栓形成が抑制され、神経症状や臓器障害が軽減されることが期待できる。M. Scullyらによる臨床的にTTPと診断した145例を対象とした第III相試験の結果、プラセボ群（n=73）とカプラシズマブ群（n=72）の両群で、それぞれ75%が血小板数が15万/ μ l以上となるまでの期間は4.50日（3.78–7.79日）から2.95日（2.85–3.81日）とカプラシズマブ群が短かった³⁾。血漿交換を行った期間の中央値はプラセボ群7.0日（3.0–46.0日）に対しカプラシズマブ群5.0日（1.0–35.0日）、入院期間の中央値はプラセボ群12.0日（4.0–53.0日）に対しカプラシズマブ群9.0日（2.0–37.0日）といずれもカプラシズマブ群で短かった。TTP関連死はプラセボ群では3例（4%）に認められたのに対し、カプラシズマブ群では死亡例はなかった。ただしこの試験においてTTPの基準を満たさないADAMTS13活性が10%以上の症例が15%含まれていることは考慮する必要がある。

●●血栓性血小板減少性紫斑病の治療の実際

血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド2023ではTTP治療として血漿交換、ステロイド、カプラシズマブの併用が第一選択とされている⁴⁾。

血漿交換はFFP 50–75 ml/kgを置換液として、血

小板数が正常化（15万/ μ l以上）した2日後まで連日行う。ステロイドについてはパルス療法（mPSL 1,000 mg）または高用量（PSL 1 mg/kg）投与のいずれかが行われるが、高齢者や糖尿病合併例では減量を考慮する。

カプラシズマブを初日は血漿交換前に静注し、さらに血漿交換終了後に皮下注射で投与する。その後、血漿交換期間中は血漿交換後に1日1回皮下注射を行う。血漿交換開始日から30日間皮下注射を継続するが、TTPが再燃するなど患者の状態に応じて、30日間を超えて投与を継続することも可能となっている。

カプラシズマブの重篤な副作用として出血があり、脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）等の生命を脅かす致死的大出血がある。また重篤化することは稀だが鼻出血（18.6%）、歯肉出血（10.2%）が高頻度にみられる。血小板とフォン・ウィルブランド因子の結合が阻害されることでフォン・ウィルブランド病に似た病態を生じていると考えられる。

治療終了の目安として、F. Akwaaらは血小板数15万/ μ l以上、LDHが基準上限値の1.5倍未満、かつ臓器障害がないことを挙げている⁵⁾。そして血漿交換またはカプラシズマブの終了から30日以内に血小板数が15万/ μ l未満となることを再燃と定義している。血漿交換またはカプラシズマブの終了から30日以上臨床症状を認めないと臨床的寛解、ADAMTS13活性が正常値以上となることを完全ADAMTS13寛解、ADAMTS13活性が20%以上となることを部分ADAMTS13寛解と定義している。臨床的寛解が得られ退院した後も3–6カ月は毎月、血算、生化学、LDH、網状赤血球、ビリルビン、ADAMTS13活性、インヒビター活性を測定する必要がある。その後は3–6カ月おきに検査を行う。

スペインのレジストリ報告からは108症例の113エピソードのうち75エピソードでカプラシズマブが使用された。カプラシズマブの使用により血小板数の正常化までの期間は短縮し血漿交換の回数は減少した。TTPの再燃、再発についても減少した一方、ADAMTS13活性が20%以上に回復するまでの期間についてはカプラシズマブ使用群と非使用群に差はなかった（14.5 [7.7–27.2] vs. 13.0 [8.0–29.0] days, P=.653）と報告している⁶⁾。

●今後の課題

カプラシズマブを併用することにより、血小板の回復までの期間は短縮し、血漿交換の回数は減少した。インヒビターが消失しADAMTS13活性が十分に回復した場合には血漿交換終了後30日間を待たずにカプラシズマブの投与を終了することも検討されるが、早期終了についてはまだ一定の見解は得られていない。

TPPはかつては90%以上が死に到るきわめて予後不良の疾患であったが、血漿交換が導入され80%以上の生存率が得られるようになった。M. Scully らによる第III相試験報告ではカプラシズマブ群では72例中1例（1%）、プラセボ群では73例中3例（4%）の死亡報告となっている²⁾。血漿交換やステロイド、リツキシマブ、カプラシズマブを併用して用いることにより9割以上の生存率が期待される疾患となった。今後、さらに症例を積み重ね治療の最適化が進むことが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

[文献]

- 1) Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994; **83**: 2171-9.
- 2) 山本起代子、服部行紀、島田幸輝、ほか. 微小血栓による心筋障害が突然死の原因と考えられた血栓性血小板減少性紫斑病. *臨血* 2015; **56**: 2336-40.
- 3) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **380**: 335-46.
- 4) 松本雅則、宮川義隆、小亀浩市、ほか. 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド2023. *臨血* 2023; **64**: 445-60.
- 5) Akwaa F, Antun A, Cataland SR. How I treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after hospital discharge. *Blood* 2022; **140**: 438-44.
- 6) Mingot-Castellano ME, García-Candel F, Martínez-Nieto J, et al. ADAMTS13 recovery in acute thrombotic thrombocytopenic purpura after caplacizumab therapy. *Blood* 2024; **143**: 1807-15.