

2 | 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

ポイント

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 が 10% 未満に低下することによって発症する疾患である。
- 以前は血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害の古典的 5 徴候で診断されていたが、これらの 5 徴候がすべてそろった症例は 10% 未満と非常に少なく、血小板減少と溶血性貧血のみの症例も存在する。
- 先天性と後天性があり、先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることにより発症する。
- 血小板減少および、正球性貧血、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血性貧血の所見を認める場合は、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの症状がなくても TTP を疑い、ADAMTS13 活性を測定する。随伴症状や検査所見から考え、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性とともに ADAMTS13 インヒビターを測定する。
- 鑑別診断としては、播種性血管内凝固 (DIC)、志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing E. coli : STEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (STEC HUS)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と免疫性血小板減少症 (ITP) の合併 (Evans 症候群) などが重要である。
- 一般的な TTP の診断と治療に関しては、厚生労働省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から「血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023」が発行されている。
→ <https://ketsuekigyoko.org/guideline/>
- TTP は基本的に血栓性疾患であり、血小板が著減していても、重篤な出血症状を発症することは少ない。出血症状を予防する目的で血小板輸血を実施すると、血栓による臓器障害がさらに増悪し、予後の悪化につながるため、血小板輸血は致死的な出血がある場合を除いて禁忌である。
- 後天性 TTP には、血漿交換 (ADAMTS13 インヒビターと超高分子量 VWF 重合体の除去、および欠乏している ADAMTS13 の補充) による微小血栓形成の抑制と、免疫抑制療法による ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶の 2 つの治療が必要である。
- 後天性 TTP の微小血栓形成に対する治療の中心は血漿交換で、新鮮凍結血漿 (FFP) 50 ~ 75mL/kg を置換液として、1 日 1 回連日、血小板数が正常化 (15 万 / μ L 以上) して 2 日後まで施行する。
- ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制するために、ステロイドパルス療法、または経口ステロイド療法を実施する。ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられ、1,000mg/day を 3 日間投与し、その後はステロイド量を減量する。経口ステロイド内服療法は、プレドニゾロン 1 mg /day を開始し、2 週間継続した後から 0.5mg/kg/day まで比較的急速に減量する。
- 難治例 (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) あるいは再発例には、リツキサン[®] 375mg / m^2 を 1 週間に 1 回の頻度で合計 4 回投与する。

1. 疾患概要

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、血小板減少と溶血性貧血に、腎障害や脳神経障害などの臓器障害を合併する疾患群である血栓性微小血管症

(thrombotic microangiopathy : TMA) の中で、von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素である a disintegrin-like metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) が 10% 未満に低下することによって発症する疾患である。

以前は、①消耗性血小板減少、②微小血管症性溶血性貧血、③腎機能障害、④発熱、⑤動揺性精神神経障害の古典的 5 徴候で診断されていたが、実際にこれらの 5 徴候がすべてそろった症例は、後天性 TTP 全体の 10% 未満¹⁾ と非常に少なく、消耗性血小板減少と微小血管症性溶血性貧血のみの症例も存在する。

先天性と後天性があり、先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体 (ADAMTS13 インヒビター) が産生されることにより発症する。さらに後天性 TTP は基礎疾患を認めない後天性原発性 TTP と、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 に対する自己抗体が産生される後天性二次性 TTP に分類される。

先天性 TTP は非常にまれな疾患であるため、本診療ガイドでは後天性 TTP についてのみ解説する。

2. 主要症状

TTP では ADAMTS13 が低下することにより、血管内皮細胞で産生された非常に大きな分子量の超高分子量 VWF 重合体 (unusually large VWF multimers : UL VWFM) の切断ができなくなり、これが血小板と過剰に結合して血小板血栓を形成する。血栓形成部位を通過する際に赤血球は機械的に破壊され溶血する。また、血小板血栓が腎臓や脳などの血流を阻害することにより、種々の臓器障害が発症する。

体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血 (手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は 38℃ 前後で、ときに 40℃ を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸を伴うこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、まれに腎不全になる場合もある。

血小板減少は、1 - 3 万 / μ L の症例が多く、皮下出血や粘膜出血を発症する場合もあるが、本疾患は基本的には血栓性疾患であり、重篤な出血症状をきたす症例は少ない。溶血性貧血はヘモグロビンが、8-10g/dL の症例が多く、直接クームス試験が陰性で、しばしば破碎赤血球の出現を認める。ただし、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

腎機能障害は、尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々であるが、血清クレアチニンは 2 mg/dL 未満であることが多い。溶血性貧血と血小板減少に、血液透析を必要とする重症の急性腎不全を合併している場合は 溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome : HUS) が疑われる。

これらの 5 徴候以外に、消化管の血流障害による腹痛や、心筋虚血による胸痛、不整脈が見られる場合もある。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

後天性 TTP は発症時、血小板減少と溶血性貧血のみの段階で救急医療機関に搬送されることは少ないが、発熱、意識障害を合併した場合にはしばしば搬送され、そこで診断・治療されることが多い。入院後の血漿交換療法と免疫抑制療法により、多くは病状が改善し退院となる。退院後は外来で免疫抑制療法の継続・漸減・中止が行われるため、通院加療中の後天性 TTP 患者が TTP の症状で搬送されることは少ない。

4. 診断

血小板減少および、正球性貧血、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血性貧血の所見を認める場合は、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの症状がなくても TTP を疑い、ADAMTS13 活性を測定する。随伴症状や検査所見から考え、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性とともに ADAMTS13 インヒビターを測定する。(図 5)

鑑別診断としては、播種性血管内凝固 (DIC)、志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing E. coli : STEC) 感染による溶血性尿毒症症候群 (STEC HUS)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と免疫性血小板減少症 (ITP) の合併 (Evans 症候群) などが重要である。TTP が疑われる場合には、これらを否定するためにプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン量、フィブリン分解産物 (FDP・D-dimer)、アンチトロンビンなどの DIC 関連検査、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA)、抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体などの STEC 関連検査、及びクームス試験などの AIHA に関連検査を併せて実施する。

TTP では凝固系の活性化があまり起こらないため、DIC で認められる PT、APTT の延長、フィブリノゲンやアンチトロンビンの低下等は認められず、FDP、D-dimer の上昇も軽度にとどまることが多い。DIC、STEC 感染、Evans 症候群などが否定的であれば、後天性 TTP の可能性がより高くなり、最終的に ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減していれば TTP と診断される。さらに ADAMTS13 インヒビターが陽性であれば後天性 TTP と診断される。

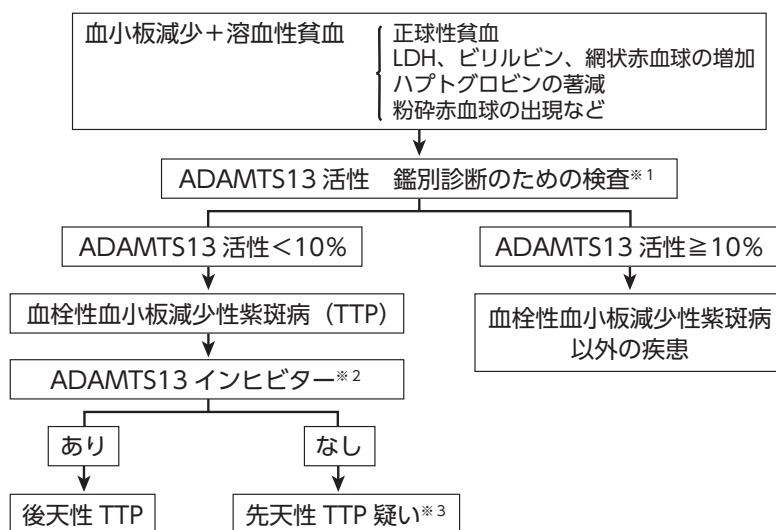


図 5. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断

※ 1 鑑別診断のための検査

- ・ DIC 関連検査：PT、APTT、フィブリノゲン量、フィブリン分解産物 (FDP・D-dimer)、アンチトロンビン
- ・ 志賀毒素産生大腸菌関連検査：便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA)、抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体
- ・ 自己免疫性溶血性貧血関連検査：直接・間接クームス試験

※ 2 腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害などの随伴症状があり、TTP の疑いが強い場合は、ADAMTS13 活性と同時に測定する。

※ 3 先天性 TTP の確定診断には遺伝子解析が必要

なお、後天性 TTP は心筋虚血により突然死をきたす可能性があるため、診断時には心筋トロポニンも併せて測定しておく。

一般的な TTP の診断と治療に関しては、厚生労働省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から「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023」が発行されている。

→ <https://ketsuekigyoko.org/guideline/>

また、TTP は難病（指定難病 64）に指定されており、それぞれ難病情報センター（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/246>）の Web サイトにも診断・治療に関する詳細な情報が記載されている。

5. 治療

後天性 TTP には、血漿交換（ADAMTS13 インヒビターと超高分子量 VWF 重合体の除去、および欠乏している ADAMTS13 の補充）による微小血栓形成の抑制と、免疫抑制療法による ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶の 2 つの治療が必要である。

1) 微小血栓形成の抑制

①血漿交換療法

後天性 TTP の微小血栓形成に対する治療の中心は血漿交換で、新鮮凍結血漿（FFP）50～75mL/kg を置換液として、1日1回連日、血小板数が正常化（15万/μL 以上）して 2 日後まで施行する。FFP による血漿交換の意義は、ADAMTS13 インヒビター、および UL VWFm の除去と、欠乏している ADAMTS13 を補充することにあるため、ADAMTS13 の補充ができないアルブミンを置換液として使用してはならない。

血漿交換によって後天性 TTP の予後は大幅に改善され、80% 前後の生存率が得られるようになったが、一部は急性期に致死的な転機を取るため、血漿交換を可能な限り早く開始することが望ましい。しかしながら、後天性 TTP の確定診断に必要な ADAMTS13 活性および ADAMTS13 インヒビターは、大部分の施設が外注検査会社で実施しており、検査結果が返却されるまでには時間を要する。このため、血小板減少と溶血性貧血に腎障害や脳神経障害などの臓器障害を合併している場合（臨床的に TMA を疑う場合）、その原因が ADAMTS13 活性の低下によるものかを予測する手段として、PLSMIC score、あるいは French score が開発されている³⁾。（表 11）

表 11. PLSMIC score と French score³⁾

指標	PLSMIC score		French score	
	値	点	値	点
血小板数	< 3 万 /μL	1 点	< 3 万 /μL	1 点
血清クレアチニン	< 2.0mg/dL	1 点	< 2.26mg/dL	1 点
溶血所見 間接ビリルビン または 網状赤血球数 または ハプトグロビン	> 2mg/dL > 2.5% < 検出限界	1 点	※	
最近の悪性腫瘍合併	なし	1 点	※	
臓器・造血幹細胞移植の既往	なし	1 点	※	
PT-INR	< 1.5	1 点	※	
MCV	< 90fL	1 点	評価しない	
ADAMTS13 < 10% である可能性	0～4 点：0～4% 5 点：5～24% 6～7 点：62～82%		0 点：2% 1 点：70% 2 点：94%	

※ French score は、溶血と破碎赤血球を認める血栓性微小血管症（TMA）があり、関連する癌、移植、播種性血管内凝固がない患者に使用することを前提としているため、点数はついていない。

これらの score は、TMA 症例において ADAMTS13 関連検査の結果を待たずに血漿交換を開始するかを判断する材料として使用しても良いが、これらによって TTP の診断が確定するわけではない。

なお、TTP は基本的に血栓性疾患であり、血小板が著減していても、重篤な出血症状を発症することは少ない。出血症状を予防する目的で血小板輸血を実施すると、血栓による臓器障害がさらに増悪し、予後の悪化につながるため、血小板輸血は致死的な出血がある場合を除いて禁忌である。したがって、血小板減少と溶血性貧血の合併を認める症例に対しては、TTP の可能性が否定されるまで、安易な血小板輸血を実施しないことが重要である。

②カブラシズマブ (商品名：カブリビ®)

カブリビ® は、2022 年 12 月 23 日に我が国で販売が開始された VWF の A1 ドメインに結合する抗体製剤で、VWF による血小板の粘着、凝集を阻害する薬剤である。この作用により、ADAMTS13 の欠乏によって生じた UL VWF と血小板との結合が阻害され、TTP における血栓形成が抑制される。

後天性 TTP の急性期に使用し、血漿交換開始の 15 分前までに 10mg を静脈内投与、血漿交換終了後に 10mg を皮下投与する。(投与開始は初回の血漿交換前でなくても構わないが、できる限り早期に開始する) その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10mg を 30 日間皮下投与する。

「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023」においてカブリビ® は、血漿交換とともに推奨度 1A で推奨されている。

急性期の血栓形成を抑制するために用いる薬剤であるため、血漿交換によって血小板数が回復した後 (血栓形成が沈静化した後) から、本薬剤の投与を開始する意義は少ない。

カブリビ® の投与により、血小板数の回復までの期間が短縮し、血漿交換の回数が減少するため、入院期間は短縮する。また、TTP に関連する死亡、TTP の増悪や難治性となる割合、および血栓性有害事象が減少する⁴⁾。本薬剤の有害事象は、主に注射部位の局所反応であるが、VWF による血小板粘着・凝集を抑制する作用があるため、皮下粘膜出血のリスクが増加する可能性が指摘されている。

また、本薬剤は ADAMTS13 活性が低値でも血小板数を回復させる作用があるため、血小板数の回復を指標に投与を中止すると、ADAMTS13 活性が回復していなければ TTP が再燃する可能性がある。したがって、投与を中止する際には、ADAMTS13 活性の回復を確認しておく必要がある。

2) ADAMTS13 インヒビターの抑制・根絶

後天性 TTP の治療は、血漿交換とともに免疫抑制療法を開始し、自己抗体である ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制することによって、ADAMTS13 活性を回復・維持させる必要がある。

①ステロイド療法

ステロイドパルス療法、または経口ステロイド療法が使用されているが、どちらが優れているかは明らかではない。

ステロイドパルス療法にはメチルプレドニゾロンが用いられ、1,000mg/day を 3 日間投与し、その後はステロイド量を減量する。ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しないが、数日間メチルプレドニゾロンの点滴を減量しながら継続し、経口ステロイド (プレドニゾロン) 0.5 – mg/kg/day へと切り替える。

経口ステロイド内服療法は、プレドニゾロン 1 mg /day を開始し、2 週間継続した後から 0.5mg/

kg/day まで比較的急速に減量する。それ以降の減量は 2.5 ~ 5 mg/ 週程度を目安に行うが、血小板数や ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビター力価を参考に減量する。

②リツキシマブ (商品名：リツキサン®)

リツキシマブ (商品名：リツキサン®) は、CD20 に対するモノクローナル抗体であり、体内の B リンパ球を減らすことで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。現状では、難治例 (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) あるいは再発例を中心に使用することが推奨される。

リツキサン® は 375mg / m^2 を 1 週間に 1 回の頻度で合計 4 回投与する。投与によりインフュージョンリアクション (発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素血症など) などの重篤な副作用が生じることがある (特に初回投与時) ので、前投薬 (抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン) を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。血漿交換と併用する場合には、血漿交換実施後に投与する。

③その他の免疫抑制療法

難治例、早期再発例に対して、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、シクロスポリンなどの有効性が一部に報告されている。

6. TTP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

後天性 TTP は急性疾患であり、入院加療により寛解した症例が、免疫抑制療法を継続、減量、中止する間、外来に通院する。したがって、再発、再燃時を除き、外来通院中の TTP 症例は基本的に寛解状態である。外来通院中の TTP 症例が何らかの疾患・症状で搬送された場合、血小板数に変化がなければ、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。血小板数の減少と溶血の所見が認められる場合は、再度 ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビターの測定を実施し、再発、再燃であれば、TTP 治療を再開、強化する。

7. 参考文献

- 1) Joly BS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 129(21): 2836-2846. 2017.
- 2) 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 TTP グループ. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2023. 臨床血液 64(6):445-460. 2023.
- 3) Zheng XL, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 18 (10) :2486-2495. 2020.
- 4) Peyvandi F, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. Blood Adv. 27;5(8):2137-2141. 2021.