

## TTP 治療ガイド (第二版)

作成 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 (主任研究者 村田 満)

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)は、緊急に治療を必要とする致死的疾患である。原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に本疾患を疑うことが重要である。指定難病の診断基準では、ADAMTS13 活性が 10%未満の症例のみを TTP とした。また、ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、病状によってはその結果を待たずに治療を開始する必要がある。

TTP には先天性 (Upshaw-Schulman 症候群 : USS) と、後天性が存在する。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 (インヒビター) が産生されることにより発症する。ADAMTS13 活性が 10%未満に低下している症例でインヒビターが存在すれば後天性である。それ以外の症例は USS が疑われるが、経時的な同酵素活性の確認や両親の検査で後天性との鑑別が可能な場合があり、最終的な診断は ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

本ガイドラインでは後天性を中心に記載し、最後に先天性を別項目として記載する。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。ADAMTS13 活性非著減例 (10%以上) の治療については、本ガイドでは扱わない。

### 1. 後天性 TTP

#### 1) 急性期

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合、後天性 TTP を疑うことが重要である。できるだけ、早期に治療を開始することが必要である。他疾患との鑑別のため直接クームス試験陰性を確認し、破碎赤血球の存在が参考になる。また、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、トロポニンを確認する。

#### A 初期治療

##### a) 血漿交換 (1 A)

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量の 1~1.5 倍 (一般に循環血漿量は 50mL/kg とされる) を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない超高分子量 von Willebrand 因子重合体の除去、などが予想される。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、置換液として使用してはいけない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らか

に効果が劣ることが報告されている。

#### 血漿交換

FFP 50~75mL/kg を置換液として、1日1回連日施行する。

理想としては、英国ガイドラインに記載されているように、血小板が正常化（15万/ $\mu$ L以上）して、2日後まで連日施行することであるが、日本国内では保険適用（1週間に3回、3ヶ月まで）の問題から実際には困難である。そのため、当初5日程度、連日施行後に隔日に施行し、血小板数とADAMTS13等の推移を見ながら、血漿交換の実施を判断する。

#### b) ステロイド療法（1B）

ステロイドパルス療法、ステロイド大量内服のいずれも使用されているが、どちらが優れているか明らかになっていないが、重症例にステロイドパルスが選択される傾向にある。ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待できる。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが一般的に使用されている薬剤であるので、推奨1にした。

##### ステロイドパルス療法（保険適用外）

5%ブドウ糖 または生理食塩水 500mL

メチルプレドニゾロン 1,000mg

1日1回 約2時間かけて点滴静注 当初3日間継続  
その後ステロイド量を漸減する

##### ステロイド大量内服（保険適用外）

プレドニゾロン 1mg/kg/日

例 患者体重60kgの場合 プレドニゾロン60mg、12錠内服  
朝6錠、昼4錠、夕2錠

#### c) 抗血小板薬（2B）

血小板数が5万/ $\mu$ L以上に回復した場合にアスピリン投与が行われる場合があるが、TTPの再発に対する効果は明らかではない。

##### 抗血小板薬療法（保険適用外）

アスピリン 81~100mg 1日1回、朝内服 ステロイド中止まで

#### d) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値 7.0 g/dL 未満を目安に行うが、心疾患が存在すれば 8.0g/dL 未満を目安とする (1 A)。なお、血小板輸血は明らかな出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる (1 B)。

また、膠原病、悪性腫瘍やチクロピジンなどの薬剤使用などにより ADAMTS13 活性が著減する二次性 TTP が存在する。薬剤性の場合は薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。二次性 TTP でも ADAMTS13 活性が著減しているので、原発性と同様に血漿交換を実施する。

## B 難治例、早期再発例

血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/ $\mu$ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する (1B)。この場合に、血漿交換による ADAMTS13 の投与に反応して、ADAMTS13 インヒビターが上昇している場合 (ADAMTS13 inhibitor boosting) が予想されるので、ADAMTS13 検査が望ましい。ADAMTS13 inhibitor boosting の場合は、血漿交換が有効ではないため、リツキササン治療が強く推奨される。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日～14 日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合がある。

### a) リツキシマブ (1 B) (保険適用外)

リツキシマブは、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。保険適用外であるが広く使用されている薬剤であるので、推奨 1 にした。

リツキシマブ療法

1 回投与量 リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> 輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。

1 週間に 1 回投与、合計 4 回

リツキシマブ以外に下記の治療が難治性、再発性症例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

### b) シクロフォスファミド (2 B) (保険適用外)

生理食塩水 500mL

シクロフォスファミド 500mg/body or 500mg/m<sup>2</sup>

1日1回、2時間で投与、通常は1回のみ投与

c) **ビンクリスチン (2B) (保険適用外)**

生理食塩水 20mL

ビンクリスチン 1 mg/body、1日1回ゆっくり静脈投与、通常は1回のみ投与

d) **シクロスポリン (2B) (保険適用外)**

シクロスポリン 4 mg/kg 1日2回に分けて連日内服投与。

シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ 100-200 ng/mL 程度を維持する。

e) **その他の治療 (保険適用外)**

以前は脾臓摘出 (2C)、免疫グロブリン大量療法 (2C) が難治例、再発例の TTP に対して実施されていたが、リツキシマブが使用できるようになったことより、現状では選択される機会が少なくなっている。

### C. 寛解期

寛解期となった場合、ステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの経過を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、最低 1 年間は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。

## 2. 先天性 TTP (USS)

USS の特徴として、新生児期の重症黄疸にて交換輸血を受けている場合がある。その後、血小板減少が再発するため先天性 TTP と診断され、FFP の定期輸注が行われている早期発症例がある。また、妊娠、感染などを契機に初めて TTP 発作が出現し、成人以降に診断される症例も存在する。USS の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみ FFP の輸注が必要な症例まであり、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。

### FFP 輸注 (1B)

FFP 5~10 mL/kg を 2~3 週ごとに輸注する。症状出現時には、まず 10mL/kg を輸注して効果を確認する。この際ドナーの人数が最小となるように考慮する。

現在までに日本国内で経験はないが、USS で ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなると思われるので、USS においても ADAMT13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

第一版 平成27年7月10日作成

第二版 平成28年1月22日改訂

表1 GRADE Systemによる推奨度

推奨度の強さ

1. 強い推奨
  - ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より
  - 明らかに勝っており、その信頼度が高い
2. 弱い推奨
  - 良好な結果が不良な結果より勝っているが、
  - その信頼度は低い

推奨の基になったエビデンスの質

- A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、
  - あるいは観察研究による極めて強いエビデンス
- B: RCTsによる限定的なエビデンス、
  - あるいは観察研究による強いエビデンス
- C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、
  - 観察研究による弱いエビデンス、
  - あるいは間接的エビデンス

RCT; ランダム化比較試験