

# 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023

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

松本雅則<sup>1</sup>, 宮川義隆<sup>2</sup>, 小亀浩市<sup>3</sup>, 上田恭典<sup>4</sup>,  
和田英夫<sup>5</sup>, 日笠 聡<sup>6</sup>, 八木秀男<sup>7</sup>, 小川孔幸<sup>8</sup>,  
酒井和哉<sup>9</sup>, 宮田敏行<sup>3</sup>, 森下英理子<sup>10</sup>, 藤村吉博<sup>11</sup>

Key words : TTP, ADAMTS13, TMA

## I ガイドラインの作成方法

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である<sup>1)</sup>。TTP は、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) と共に、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) に分類される代表的な疾患である。TTP には後天性と先天性 (Upshaw-Schulman syndrome, USS) が存在する。以前は TTP に対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的 5 徴候 (血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害, 発熱, 精神神経症状) を中心とした臨床所見で診断されていた。しかしその後、血液中の止血因子である von Willebrand 因子 (VWF) を特異的に切断する酵素 ADAMTS13 の活性著減により TTP が発症することが報告され<sup>2,3)</sup>、現在では ADAMTS13 活性著減により TTP が診断されるようになった<sup>4)</sup>。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により<sup>5,6)</sup>、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<sup>2,3)</sup>。

この診療ガイドは「血液凝固異常症等に関する研究班」TTP グループに属する TTP 診療の専門家によるエキスパートコンセンサスとして 2017 年に「TTP 診療ガイド 2017」<sup>7)</sup> として作成した。その後、保険診療上での進捗 (ADAMTS13 検査の保険適用, 血漿交換の回数制限の解除) が認められたので、「TTP 診療ガイド 2020」として部分的に改定した。今回、Minds 方式の診療ガイドラインを目指し、rituximab に関するものだけであるが clinical question (CQ) を設定し、エビデンスの収集を行い、推奨を追加した。

TTP は希少疾患であるため多数例での検討は困難であるが、可能な限り科学的根拠に基づいた記述となるよう努めた。また、後天性と先天性 TTP を別項目として記載し、治療法には GRADE システムに従い推奨度 (表 1) を付けた。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。さらに、指定難病の TTP の診断基準が ADAMTS13 活性 10% 未満となったことより、ADAMTS13 活性非著減例 (10%以上) は TTP と診断されなくなった。古典的 5 徴候などで臨床的に TTP が強く疑われるにもかかわらず ADAMTS13 活性が著減していない症例は、現状ではその病態が明らかでないが、TTP と同様に直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

## II TTP の病態

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) は、ADAMTS ファミリーで 13 番目に報告された酵素である<sup>8)</sup>。ADAMTS13 の基質である VWF は主として血管内皮細

受付 : 2023 年 3 月 8 日

受理 : 2023 年 4 月 6 日

<sup>1</sup> 奈良県立医科大学 輸血部・血液内科

<sup>2</sup> 埼玉医科大学 血液内科

<sup>3</sup> 国立循環器病研究センター

<sup>4</sup> 倉敷中央病院 血液内科

<sup>5</sup> 三重県立総合医療センター

<sup>6</sup> 兵庫医科大学 血液内科

<sup>7</sup> 奈良県総合医療センター 血液・腫瘍内科

<sup>8</sup> 群馬大学 血液内科

<sup>9</sup> 奈良県立医科大学 輸血部

<sup>10</sup> 金沢大学 病態検査学

<sup>11</sup> 奈良県立医科大学

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

胞で産生されるが、産生直後は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) で、血液中に分泌されると直ちに ADAMTS13 によって切断される<sup>1)</sup>。VWF の血小板との結合能はその分子量に依存し、大きな分子量の VWF は血小板血栓を作りやすい<sup>9)</sup>。また、VWF の血小板血栓形成能はずり応力にも依存し<sup>10)</sup>、血流の速い動脈や血管径の細い部分で高いずり応力が発生し、VWF が活性化される。ADAMTS13 活性の著減する TTP においては、血管内皮細胞から血液中に分泌された UL-VWFM が ADAMTS13 による切断を受けないために血液中に残存し、高ずり応力の発生する微小血管内で構造変化を受け、血小板と付着しやすくなり血小板血栓を形成する。この血小板血栓が、腎臓や脳などの流入血管に形成されると臓器障害が発症する。

### III ADAMTS13 検査

ADAMTS13 活性測定には、当初は全長 VWF を切断させる方法<sup>11, 12)</sup> が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短い VWF 合成基質<sup>13)</sup> が用いられるようになった<sup>14, 15)</sup>。これによって、手技が簡便となり数時間で ADAMTS13 活性の結果が得られるようになった。正常血漿の活性を 100% (1 U/ml) とした単位で示される。

ADAMTS13 に対する自己抗体として、*in vitro* で活性を阻害する抗体 (インヒビター) と、ADAMTS13 に結合するが活性は阻害しない抗体 (結合抗体) が知られている<sup>16)</sup>。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の場合もある<sup>17)</sup>。ADAMTS13 自己抗体は、日本国内ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を 50% 低下させる力価を 1 Bethesda Unit (BU) と定義する<sup>18)</sup>。後天性 TTP 症例の多くでインヒビターが検出さ

れる<sup>19, 20)</sup> が、1 BU/ml 以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するように ADAMTS13 インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性 TTP である可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

なお、日本国内で ADAMTS13 活性とインヒビター検査は保険適用となっているが、多くの病院では外注検査で対応するため結果を得るまでに 3~5 日程度の時間を要する。TTP 治療を早急に開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想するスコアリングシステムとして、French スコア<sup>21)</sup> と PLASMIC スコア<sup>22)</sup> が用いられている (表 2)<sup>23)</sup>。2つのスコアリングシステムは TMA が疑われる症例において ADAMTS13 活性著減を予測するものであり、TMA の徴候がない症例で使用することは意味がない。

### IV 後天性 TTP

#### 1) 歴史的背景

1924 年に米国の Moschowitz<sup>24)</sup> により最初の後天性 TTP と考えられる症例が報告されたが、長く病因不明のまま、同様の症例報告のみが続いた。1966 年に Amorosi と Ultmann<sup>25)</sup> によりこれらの症例報告に共通して認められる 5つの症状が報告され、古典的 5 徴候と呼ばれるようになった。その後、5 徴候の中でも血小板減少と溶血性貧血の 2 徴候が診断に重要であることが認識されるようになり、この 2 徴候をもとに診断して血漿交換の有用性が示された<sup>26)</sup>。なお、TTP という病名は、1947 年に Singer ら<sup>27)</sup> によって提案されている。

1991 年に TTP に対する血漿交換の有用性が示されても、その病因については不明なままであった。1980 年代から TTP 患者血漿中に UL-VWFM が存在すること<sup>28)</sup>、TTP 患者の剖検で認める血栓は VWF が豊富な血小板血栓であること<sup>29)</sup> など、VWF の病因への関与が示されて

表 2 French スコアと PLASMIC スコア

指標	French スコア	PLASMIC スコア
血小板数	$<30 \times 10^9/l(+1)$	$<30 \times 10^9/l(+1)$
血清クレアチニン	$<2.26 \text{ mg/dl} (+1)$	$<2.0 \text{ mg/dl} (+1)$
溶血		+1
間接ビリルビン $>2 \text{ mg/dl}$		
または網状赤血球 $>2.5\%$		
またはハプトグロビン検出限界未満		
前年まで活動性の悪性腫瘍なし		+1
臓器移植または造血幹細胞移植の既往なし		+1
PT-INR $<1.5$		+1
MCV $<90 \text{ fl}$		+1
ADAMTS13 著減の可能性	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0-4% 5: 5-24% 6-7: 66-82%

French スコアは 2 点満点, PLASMIC スコアは 7 点満点

2 つのスコアとも, TMA が疑われる症例において使用する

PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; MCV, mean corpuscular volume;

ADAMTS13, a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13

いた。1996 年に VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性測定法が確立され<sup>11,12)</sup>, 1998 年に TTP 患者において ADAMTS13 活性が著減することが報告された<sup>2,3)</sup>。しかし, 従来後天性 TTP と診断されていた症例の中でも ADAMTS13 活性が著減しない症例が存在することから<sup>30-32)</sup>, ADAMTS13 による診断と臨床所見による診断という 2 つの診断基準が存在する状態が続いた。ADAMTS13 活性著減の程度についても議論があったが, 最終的に ADAMTS13 活性 10% 未満のみを TTP と診断することで国際的なコンセンサスが得られている<sup>33)</sup>。

## 2) 後天性 TTP の定義

ADAMTS13 に対する自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減し, 全身の微小血管に血小板血栓が形成されることによって発症する。

## 3) 疫学

TTP の発症頻度は, 臨床所見で診断していた時期では海外から年間 100 万人当たり 4~11 人と報告されていたが<sup>34,35)</sup>, ADAMTS13 活性が 10% 未満で診断した場合の頻度は不明である。ただし, ADAMTS13 活性 5% 未満で診断した場合には 100 万人あたり 1.74 人という報告がある<sup>34)</sup>。発症年齢は, ADAMTS13 活性著減で診断した海外の症例では中央値 36~51 歳で, 女性の比率は 65~100% であった<sup>19,31,36,37)</sup>。ADAMTS13 活性 5% 未満の日本の症例では, 中央値 54 歳とやや高齢で, 女性の

比率は 55% とやや低かった<sup>20)</sup>。

## 4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に ADAMTS13 活性を測定し, 10% 未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。活性阻害抗体 (インヒビター) が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります, 注意を要する。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性 TTP と診断し, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や ticlopidine などの薬剤に関連して ADAMTS13 自己抗体が産生される場合には後天性二次性 TTP と診断する。

・ TTP を疑う際の古典的 5 徴候の目安

### ① 血小板減少

血小板数が 10 万/ $\mu\text{l}$  未満が基準とされるが, 1~3 万/ $\mu\text{l}$  の症例が多く, 日本人における TTP の集計では中央値は 1 万/ $\mu\text{l}$  である<sup>20)</sup>。

### ② 溶血性貧血

細血管障害性溶血性貧血に分類される赤血球の機械的破壊による貧血である。ヘモグロビンは, 海外では 8~10 g/dl の症例が多いとされるが<sup>38)</sup>, 日本人では中央値 7.3 g/dl とやや低い<sup>20)</sup>。破碎赤血球の出現, 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所見が明らかで, かつ直接クームス試験陰性で判断する。他に赤血球の形態異常がなく, 末梢

血に1%以上の破碎赤血球が存在することがTMAの有意な所見とされている<sup>39)</sup>が、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、重要視しすぎではいけない。

### ③腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチンが上昇する症例まで様々である。ただし、血清クレアチンは2 mg/dl未満であることが多く<sup>20)</sup>、血液透析を必要とする重症の急性腎不全の場合はHUSが疑われる。

### ④発熱

37℃以上の微熱から39℃台の高熱まで認める。30%程度<sup>36,37)</sup>から72%<sup>20)</sup>の症例で認めるとの報告がある。

### ⑤動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害など、様々な症状が出現する場合がある。症状の改善と増悪、部位が移動するなどのいわゆる動揺性が特徴であり、血漿交換で劇的に軽快することも多い。日本人の検討では79%の症例で認めているが<sup>20)</sup>、海外では50%程度<sup>19,31)</sup>の症例にしか認めないと報告もある。

## 5) 鑑別診断

ADAMTS13活性による明確な診断基準が作成されたことにより、鑑別に困ることは少ないと考えられるが、以下のような代表的な鑑別疾患が存在する。また、TMAはその病因により分類されるようになり、現状では表3に示すように臨床診断と対応すると考えられる。

### ①播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC)

TTP症例ではPT, APTTは正常で、フィブリノゲン、アンチトロンピンは低下しないことが多く、FDP, D-dimerは軽度の上昇にとどまることが多い<sup>40)</sup>。DICの血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTTとPTが延長し、フィブリノゲンが減少する。

### ②溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS)

O157などの志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*, STEC) 感染によるSTEC-HUSは、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA) などの大腸菌の関与を確認する方法や抗LPS (エンドトキシン) IgM抗体などで診断する。STEC-HUS以外の症例は、非典型 (atypical) HUS (aHUS) と呼ばれていた。最近では、aHUSはH因子や補体C3異常などの補体関連因子異常のみを指すようになっており<sup>41)</sup>、病因分類では補体介在性

TMAと呼ばれている。

### ③HELLP症候群

HELLP症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癩に伴って、溶血 (hemolysis)、肝逸脱酵素の上昇 (elevated liver enzymes)、血小板減少 (low platelets) を認める多臓器障害である。診断は、Sibaiらの診断基準<sup>42)</sup>によって行われるが、この基準ではTTPとの鑑別が困難である。ADAMTS13活性が著減していればTTPと診断する。

### ④Evans症候群

Evans症候群は自己免疫性溶血性貧血に免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia, ITP) を合併する疾患で、直接クームス陽性である。ただし、直接クームス陰性Evans症候群も存在するが、このような症例の中からADAMTS13活性著減TTPが発見されている。

### ⑤二次性TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、造血幹細胞移植、腎臓移植などの移植、悪性疾患などに伴ってTMAが発症することが報告されている。病因は明らかになっていないが、血管内皮細胞障害が主たる要因であると考えられている。

### ⑥その他のTMA

基礎疾患も伴わず、臨床的にTMAであるがADAMTS13活性が著減していないTMAが存在する。また、古典的5徴候を持つことから以前はTTPと診断されていた症例も含まれる。

## 6) 治療

後天性TTPの治療で歴史的に評価が定まっているのは血漿交換である<sup>26)</sup>。血漿交換の開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため<sup>43)</sup>、後天性TTPを疑った場合には、できるだけ早期に血漿交換を開始することが必要である。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、その結果を待たずに治療を開始する必要がある。2022年9月に日本でもVWF A1ドメインに対する1本鎖ヒト化モノクローナル抗体caplacizumabが販売承認された<sup>44)</sup>。これは血小板とVWFとの結合を直接的に阻害する新たな作用機序の薬剤であり、血漿交換以外で初めて二重盲検試験で後天性TTPの死亡率を減少させることが報告された<sup>45)</sup>。

以下に代表的な治療法と推奨度 (表1) を記載する (図1)。

### A. 急性期

#### a) 血漿交換 (推奨度1A)

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 (以下の計算式で概算可能) の1~1.5倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由とし

表 3 病因による TMA の分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13 欠損 TMA	ADAMTS13 活性著減	ADAMTS13 遺伝子異常	先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)	ADAMTS13 遺伝子異常
		ADAMTS13 に対する自己抗体	後天性 TTP	ADAMTS13 活性著減, ADAMTS13 自己抗体あり
感染症合併 TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌 (STEC) (O157 大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査で STEC 感染を証明
		肺炎球菌 (ノイラミニダーゼ分泌)	肺炎球菌 HUS	肺炎球菌感染の証明
補体介在性 TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H 因子, I 因子, MCP, C3, B 因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3 低値, C4 正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗 H 因子抗体		抗 H 因子抗体の証明
凝固関連 TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ε (DGKE), THBD 遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
		自己免疫疾患	膠原病関連 TMA など	SLE, 強皮症などの膠原病が多い
二次性 TMA	病因不明	造血幹細胞移植	造血幹細胞移植後 TMA	血小板輸血不応, 溶血の存在 (ハプトグロビン低値など)
		臓器移植 (腎臓移植, 肝臓移植など)	臓器移植後 TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在 (ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連 TMA	悪性リンパ腫, 胃がん, 膵がんなどに 多い
		妊娠	妊娠関連 TMA, HELLP 症候群	HELLP 症候群は妊娠 30 週以降に発症 し, 高血圧を合併することが多い。
		薬剤 (マイトマイシンなど)	薬剤性 TMA	薬剤使用歴
その他の TMA	病因不明	その他	TTP 類縁疾患, 他	TTP の古典的 5 徴候の存在, など

TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS, hemolytic uremic syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; THBD, thrombomodulin; HELLP 症候群 : hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群

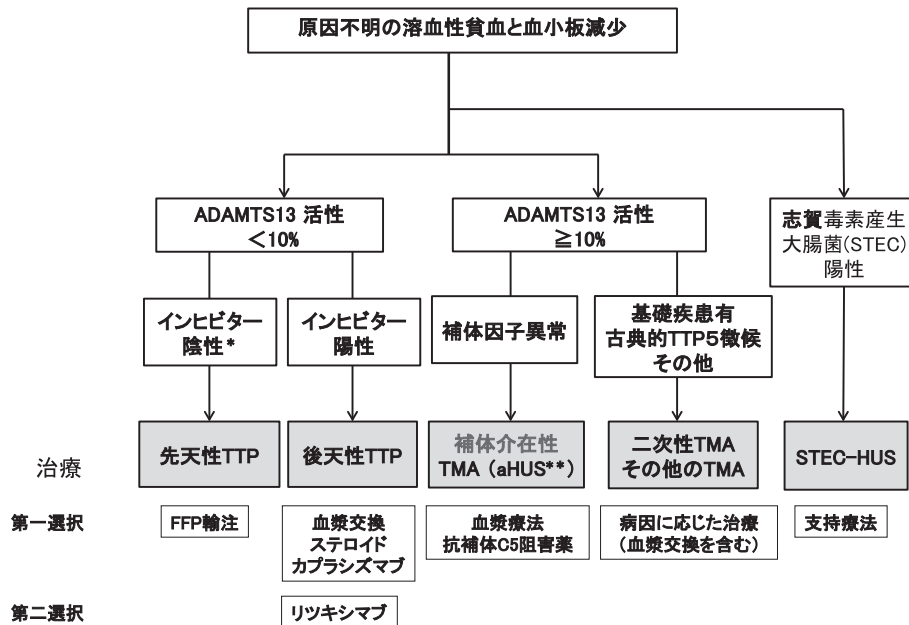


図1 TMAの診断と治療

\*インヒビター陰性であっても、ADAMTS13 結合抗体陽性の後天性 TTP が存在する。

\*\*非典型 HUS : 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。

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 UL-VWFM の除去, などが予想される<sup>32)</sup>。Albumin 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ならない。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<sup>26)</sup>。

循環血漿量 (ml) = 体重 (kg) × 70 (ml/kg)

× (1 - ヘマトクリット / 100)

・血漿交換

FFP 50~75 ml/kg を置換液として、1 日 1 回連日、開始後 1 ヶ月を限度として、血小板数が正常化 (15 万/ $\mu$ l 以上) して 2 日後まで連日施行する。

以前は血漿交換の回数が週 3 回までに制限されていたが、2018 年 4 月から上記の国際基準<sup>38)</sup> と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

b) 副腎皮質ステロイド療法 (推奨度 1B)

ステロイドパルス療法、高用量ステロイドのいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない<sup>46)</sup>。副腎皮質ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。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多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度 1 にした。

・ステロイドパルス療法 (保険適用外)

Methyl prednisolone 1,000 mg

血漿交換実施後に 1 日 1 回約 2 時間かけて点滴静注する。

当初 3 日間継続、その後副腎皮質ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数や ADAMTS13 検査などを参考に行うが、副腎皮質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。精神神経症状の存在や ICU 管理などの影響で、点滴を継続する場合は methyl prednisolone 500 mg/日、250 mg/日、125 mg/日を 2 日間ずつ投与し、その後副腎皮質ステロイド内服 30 mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3 日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、prednisolone 0.5~1 mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

・高用量ステロイド (保険適用外)

Prednisolone 1 mg/kg/日内服

減量は、血小板数や ADAMTS13 検査などを参考に行う。1 mg/kg/日を 2 週間維持し、その後 0.5 mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降は 1 週間ごとに 2.5~5 mg 程度のペースで減量するが、血小板数や ADAMTS13 インヒビター力価を参考に減量する。

c) Caplacizumab (推奨度 1A)

Caplacizumab は、血小板と VWF の相互作用による血栓形成を直接的に阻害する低分子抗体である<sup>47, 48)</sup>。血漿交換と副腎皮質ステロイド療法に併用し、海外の無作為

二重盲検試験で血小板の正常化までの期間を有意に短縮することが報告されている<sup>47, 48)</sup>。国内でも第II/III相試験が実施された<sup>44)</sup>。

・Caplacizumab療法

Caplacizumab 10 mg

投与初日は、血漿交換15分前までに10 mgを静脈内投与し、血漿交換後に10 mgを皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に1日1回10 mgを皮下投与する。血漿交換終了後も1日1回10 mgを30日間皮下投与する。30日以降もADAMTS13活性が10%を超えない場合は、caplacizumabの継続は追加で28日間可能である。なお、caplacizumabの投与開始に関してADAMTS13活性著減を確認する前に開始可能であるが、活性が10%以上であることが確認されTTPが否定された場合は速やかに中止すべきである。

d) Rituximab (推奨度 2B)

Rituximab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。難治例を中心に広く使用されている薬剤である<sup>49~51)</sup>。日本国内では難治例、再発例のみに適応となっており急性期での使用は保険適用外であるが、後天性TTPの急性期に、rituximab投与を考慮しても良い(後述CQ1)。

・Rituximab療法

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>

Rituximab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ので、前投薬(抗ヒスタミン薬、acetaminophen)を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。特に初回投与時には注意が必要である。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。

1週間に1回投与、合計4回。

e) 抗血小板薬 (推奨度 2B)

血小板とVWFを中心とした血小板血栓によってTTPが発症することから、抗血小板薬はTTP治療に有効である可能性がある。イタリアのグループの研究では、aspirinとdipyridamoleを急性期で使用した場合、治療反応性は変化がなかったが、死亡率の低下が報告されている<sup>52)</sup>。ただし、急性期での使用により出血症状が認められたとの報告がある<sup>53)</sup>。さらに、ticlopidineやclopidogrelによって後天性TTPが発症することが報告されていることより<sup>54, 55)</sup>、これらの薬剤の使用はTTP患者では避けられている。そのため、aspirinの少量投与が血小板数5万/ $\mu$ l以上に回復した以降にTTPの再発予防に経験的に用いられているが、効果は明らかではない<sup>38)</sup>。また、aspirinとcaplacizumabの併用は出血症状

を助長する可能性があり避けるべきである。

・抗血小板薬療法 (保険適用外)

Aspirin 81~100 mg 1日1回、朝内服 副腎皮質ステロイド中止まで。

f) 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<sup>38, 56)</sup>、心疾患が存在すれば8.0 g/dl未満を目安とする<sup>57)</sup>(推奨度1A)。なお、血小板輸血は致死的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<sup>38, 58, 59)</sup>(推奨度1B)。

また、後天性二次性TTPで薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。後天性二次性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rituximab投与を考慮する(推奨度1B)<sup>51)</sup>。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こと(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13活性とインヒビター検査を反復することが望ましい<sup>60)</sup>。ADAMTS13活性とインヒビターは、TTPと診断した日から1ヶ月以内は、保険診療で1週間に1回測定可能であるが、caplacizumab使用中は追加で4週間測定可能である。ADAMTS13 inhibitor boostingの場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、rituximab治療の併用が強く推奨される。なお、TTPに対するrituximabの効果が明らかになるまでの期間は10~14日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合が多い。

a) Rituximab (推奨度 1B)

再発・難治例に対するrituximabは無作為化比較試験がないが、複数のPhase 2試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する(後述CQ2)。

Rituximab以外に下記の治療が難治例、再発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) Cyclophosphamide (推奨度 2B) (保険適用外)<sup>61)</sup>

Cyclophosphamide 500 mg/body 1日1回、2時間で投与、通常は1回のみ投与。複数回投与は骨髄抑制の可能性あり。

c) Vincristine (推奨度 2B) (保険適用外)<sup>62)</sup>

Vincristine 1 mg/body、1日1回ゆっくり静脈投与、

通常は1回のみ投与。複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり。

d) Cyclosporin (推奨度 2B) (保険適用外)<sup>63)</sup>

Cyclosporin 4 mg/kg 1日2回に分けて連日内服投与。

Cyclosporin 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 (推奨度 2C)<sup>64)</sup>, immunoglobulin 大量療法 (推奨度 2C)<sup>65)</sup> が難治例, 再発例の TTP に対して実施されていたが, rituximab が使用されることが多くなり, 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, 副腎皮質ステロイド治療は, 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, 再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し, 血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても, ADAMTS13 活性が著減し, インヒビターを認める場合がある<sup>17, 66)</sup>。寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は, 再発率が高いことが報告されている<sup>17, 66)</sup>。そのため先制的に rituximab の投与が行われている。後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減した場合, 再発予防に rituximab の投与を検討しても良い (保険適用外, 後述 CQ3)。

### 7) 重症度分類

指定難病で使用されている重症度分類を表 4 に示す。8 項目のうち 1 項目でもあれば中等症以上となり, 指定難病による医療費補助の対象となる。

### 8) 予後

TTP は, 無治療の場合は 90% 以上死亡する極めて予後不良の疾患であったが<sup>25)</sup>, 血漿交換が導入され 80% 前後の生存率が得られるようになった<sup>19, 20, 26, 31, 36)</sup>。ADAMTS13 活性 10% 未満の症例における予後因子として, 血清クレアチニン高値, インヒビター 2 BU/ml 以上が報告されている<sup>19)</sup>。なお, 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, 心筋トロポニンを検査することが必要である<sup>38)</sup>。トロポニンが高値で虚血性心疾患が疑われる場合は突然死に注意する。

表 4 後天性 TTP の重症度分類

1. ADAMTS13 インヒビター 2 BU/ml 以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害 (トロポニン上昇, ECG 異常等)
5. 腸管障害 (腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例
(判定) 有 1 点, 無 0 点
重症 3 点以上
中等症 1 点~2 点
軽症 0 点

## V 先天性 TTP (Upshaw-Schulman syndrome, USS)

### 1) 歴史的背景

1950 年代から新生児期に重症黄疸と血小板減少を合併する疾患の存在が知られていた<sup>67)</sup>。1960 年に Schulman ら<sup>68)</sup> は, 新生児期から出血症状や血小板減少を反復する 9 歳女児例を報告したが, 本症例の特徴的所見は少量の FFP 輸注で血小板減少が劇的に改善することであった。1978 年には Upshaw<sup>69)</sup> が同様に慢性血小板減少を示す 29 歳女性例で FFP 輸注によって劇的に症状が改善することを報告した。その後, このような症例の原因が血中フィブロンectin 低下に関連づけられ Upshaw-Schulman syndrome (USS) と命名されたが<sup>70)</sup>, フィブロンectin 低下の所見はその後否定された。以後 USS の病名は欧米では殆ど用いられなくなり, 慢性再発性 (chronic relapsing, CR) TTP<sup>28)</sup> という病名が長く使用されるようになったが, この名称は TTP が先天性と後天性の二種類存在することを曖昧にしてしまった。

一方, 1982 年に Moake ら<sup>28)</sup> は CR-TTP の寛解期には UL-VWFM が出現するという重要な発見を行い, また 1997 年に Furlan らは<sup>71)</sup>, CR-TTP 患者では VWF 切断酵素 (VWF-CP, 後の ADAMTS13) 活性が著減していることを報告した。しかし, 彼らの CR-TTP 患者には先天性と後天性 TTP の双方が含まれていたこと, また Furlan らの VWF-CP 活性測定法では患者両親の活性も正常と報告された。2001 年 7 月に Kinoshita らは<sup>72)</sup>, 本邦 USS 患者解析で, 患者は活性著減, 患者の両親は活性が半減することを見だし USS は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式であることを示した。同年 10 月 Levy らは<sup>5)</sup>, 家族性 TTP の患者と家族における positional cloning で ADAMTS13 遺伝子を同定した。このことに



よって、USS が ADAMTS13 遺伝子異常によって発症する先天性 TTP として認識され、USS の呼称は先天性 TTP と同一のものとして認識されるようになった。以後、本邦で 2 種類の ADAMTS13 活性の簡易測定法が開発されたこともあり<sup>14, 15)</sup>、多数の先天性 TTP 患者が発見されている。

## 2) 先天性 TTP の定義

ADAMTS13 遺伝子異常により ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成される遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）である。

## 3) 疫学

先天性 TTP の正確な頻度は不明である。後天性 TTP に比べてかなり少ないと考えられているが<sup>73)</sup>、ヨーロッパでの推計は人口 100 万人あたり 0.5~4 人との報告もある<sup>74)</sup>。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり<sup>75)</sup>、実際 2022 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 70 例である。常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 70 例では男性 29 例、女性 41 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に先天性 TTP と診断される症例が多いためと考えられる。

また、発症時期により 2 つの臨床タイプに分類できる<sup>76)</sup>。

➤ 早期発症型：先天性 TTP の特徴的な所見として、新生児期に交換輸血を必要とするクームス試験陰性の重症黄疸で発症する例が全体の 25~40% に見られる<sup>77)</sup>。その際に血小板減少を認めるが、必ずしも血小板数 5 万/ $\mu$ l 未満に著減するわけではない<sup>77)</sup>。その後、乳幼児から小児期の間は発熱を伴う感染症時に血小板減少を繰り返す。このため、しばしば ITP と誤診されやすい。先天性 TTP と正しく診断された症例には、FFP の定期輸注が行われている。

➤ 成人発症型：小児期以降に妊娠や感冒などの感染に伴って血小板減少が出現し、先天性 TTP と診断される。ただし、成人発症型においても小児期に血小板減少が認められ、ITP と誤診されている症例もある。このように先天性 TTP では溶血性貧血の程度が軽く、見過ごされている可能性があるが、女性の場合は妊娠すると TTP 症状が明らかになる<sup>78)</sup>。なお、男

性の場合には 63 歳で初めて TTP と診断された日本人の報告もある<sup>79)</sup>。

## 4) 診断

血小板減少を認め、ADAMTS13 活性が 10% 未満に低下している症例で、ADAMTS13 インヒビターが陰性の症例は先天性 TTP が疑われる。しかし、インヒビター陰性の判断は必ずしも容易ではなく、経時的な同酵素活性の確認や両親の ADAMTS13 検査で後天性との鑑別が可能な場合がある。確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。先天性 TTP 患者の両親はヘテロ接合体異常であることから、ADAMTS13 活性は 30~50% を示す場合が多い<sup>6, 80)</sup>。

鑑別すべき疾患として、通常の治療に反応しない ITP や妊娠で発症する補体介在性 TMA、HELLP 症候群などがある。先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、非発作時には血小板減少などの症状を常に認めるわけではないことを認識する。

## 5) ADAMTS13 遺伝子解析

先天性 TTP の遺伝形式は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）であり、ADAMTS13 遺伝子異常はホモ接合体異常と複合ヘテロ接合体異常が報告されている<sup>5, 81)</sup>。ADAMTS13 遺伝子解析で先天性 TTP と確定診断された日本国内の 65 例では、ホモ接合体異常 11 例と複合ヘテロ接合体異常 54 例であった。

## 6) 治療

先天性 TTP 症例の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみに FFP 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。血小板数の増加や尿潜血の程度などで、FFP の投与量と投与期間を決定する必要がある。

・ FFP 輸注（推奨度 1B）

FFP 5~10 ml/kg を 2~3 週ごとの輸注が経験的に行われている<sup>81)</sup>。症状出現時には、まず 10 ml/kg を輸注して効果を確認する。この際には、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。また、FFP によるアレルギー性副反応の予防に、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイドが使用されることがあるが、明確な科学的根拠はない。国際血栓止血学会の TTP ガイドラインでは 10~15 ml/kg の FFP を 1~3 週ごとに行うことが推奨されているが<sup>82)</sup>、実臨床で外来にて日本人に投与するには量が多く、困難な場合がある。ただし、長期的な臓器障害を予防するのに必要な FFP の量は現状では明らかではない<sup>83)</sup>。

表5 先天性 TTP 重症度分類

1) 重症	維持透析患者，脳梗塞などの後遺症残存患者
2) 中等症	定期的，または不定期に新鮮凍結血漿（FFP）輸注が必要な患者
3) 軽症	無治療で経過観察が可能な患者

## 7) 重症度分類

指定難病で使用されている先天性 TTP の重要度分類を表5に示す。治療の必要のない軽症以外は医療補助の対象となる。

## 8) 増悪因子

TTP 発作を誘発する因子として，出生直後の動脈管の開存<sup>77)</sup>，ウイルス/細菌感染症，妊娠およびアルコール多飲などが知られている<sup>84)</sup>。特に妊娠に関連した TTP 発作は，母体のみでなく胎児にも多大な影響を与えることが判明している。妊娠中に積極的な FFP 定期投与を行わなかった場合には，胎児死亡率は 50%にも及ぶ<sup>85)</sup>。その原因として胎盤形成不全や胎児循環障害などが示されている<sup>86)</sup>。妊娠期には非妊娠期に FFP 投与を必要としない症例であっても，積極的な FFP 投与が不可欠であり母体の血小板数や LDH とともに胎児サイズなどを慎重にフォローする必要がある。5 ml/kg 以上の FFP 定期輸注を毎週行うことが，妊娠管理に不可欠と考えられる<sup>85)</sup>。

## 9) 予後

先天性 TTP は適切に診断し，FFP による治療を行えば，予後は比較的良好であると考えられる。日本で発見された 70 例中に死亡例が 10 例報告されている。そのうち 5 例は血液透析導入後であり，腎機能障害の悪化を予防することが予後の改善につながると考えられる。また，現在までに日本国内からの報告はないが，先天性 TTP で FFP 投与により ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなる可能性があるため，ADAMTS13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

## Rituximab に関する clinical question (CQ) 一覧

### エビデンス収集方法

➤ PubMed (National Library of Medicine) の一次調査と二次調査

2022 年 1 月 7 日時点で PubMed に登録された TTP に関する文献数は 13,015 件，rituximab に関するものは 27,340 件あった。このうち過去 10 年間に発表された TTP に関する rituximab の英語論文は 335 件あった。内訳はガイドライン 11 件，臨床試験 43 件，システマティックレビュー 8 件，症例報告 151 件であった。一次調査で得られたガイドライン，臨床試験，システマティックレビューの論文の内容を精査し，後天性 TTP に対する rituximab に関する文献を選択した。

### ◆急性期

**CQ1** 後天性 TTP の急性期に rituximab 投与を推奨するか

**Answer** 後天性 TTP の急性期に，rituximab 投与を考慮しても良い（推奨度 2B）（保険適用外）

### 【解説】

後天性 TTP の初発または再発例の急性期の標準治療は，血漿交換と副腎皮質ステロイドである。急性期に対する rituximab は，国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 において，症例ごとに考慮することが推奨されている。複数のシングルアーム試験の結果から，急性期に rituximab を併用すると，再発リスクが軽減されると報告されている<sup>49,87)</sup>。

2009 年，急性期の症例に対する標準治療（血漿交換，副腎皮質ステロイド）に rituximab 併用の有効性を評価する前向き，無作為化比較試験，STAR trial が計画された。米国の公的研究機関の治験審査委員会で承認を受けて医師主導治験が開始されたが，被験者が半年間で 3 名しか集まらず試験が中止されている。その後，プロトコールを変更して後ろ向きの ReSTAR 研究（対象 113 名）が行われ，rituximab 投与群では再発が低いことが報告されている<sup>88)</sup>。

2011 年，英国の Scully らは，急性期の後天性 TTP 患者 40 名に対して，rituximab の前向き Phase 2 試験を発表した<sup>49)</sup>。入院 3 日以内に rituximab の投与を開始し，1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回，4 週間投与した。なお，血漿交換と副腎皮質ステロイドと併用した。再発率はヒストリカルコントロール群（40 名）57%に対し，rituximab 投与群は 10%（観察期

間は27ヶ月間(中央値))と低下した。なお、rituximab投与により入院期間も短縮した。

2017年、中国のChenらは、急性期の後天性TTP患者14名に、血漿交換と副腎皮質ステロイドにrituximab投与を併用した<sup>87)</sup>。Rituximabは1回375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与した。寛解に至るまでに要した血漿交換の回数は5回(中央値)、血液学的寛解に5日間(中央値)を要した。

2019年、米国のZwickerらは、急性期の後天性TTP患者19名に対して、低用量(1回100 mg)のrituximabの有効性を評価した<sup>89)</sup>。研究の背景として、免疫性血小板減少症など良性疾患は、悪性リンパ腫と比べて少量のrituximabで治療効果を期待できるとしている。Rituximabは1回100 mgを週1回、4週間投与した。血小板数の回復、Bリンパ球数の減少、ADAMTS13活性の回復などは、直接比較ではないが過去の標準投与量と比べて遜色がなかった。

なお、国際血栓止血学会ガイドライン2020において、後天性TTPの初発急性期に血漿交換と副腎皮質ステロイドにrituximabを追加することを推奨している<sup>82)</sup>。2021年に発表された英国とフランスで行われた臨床試験においても、急性期の患者に対するトリプル療法の有効性が確認された<sup>90,91)</sup>。

なお、国内では急性期に対するrituximabの効果と安全性に関するデータが乏しい。このため海外の臨床試験とガイドラインを参考に、症例ごとに投与を検討しても良いとした(推奨度2B)。

で差があるが、血小板数が正常化するまでの日数と入院日数を短縮する傾向もある。

2006年に英国のScullyらが再発・難治性の25名の患者に対して、血漿交換と副腎皮質ステロイドに加えて、rituximab1回375 mg/m<sup>2</sup>、週1回を4週間投与した<sup>93)</sup>。25名全員が完全寛解になり、検査値が正常化するまで11日(中央値)、23名でインヒビターが消失した。

2012年にフランスTMAセンターのFroissartらは、再発・難治性の22名に対するrituximabのPhase2試験結果を発表した<sup>50)</sup>。Rituximabは1回375 mg/m<sup>2</sup>を2週間以内に4回投与した。ヒストリカルコントロール群と比べて、血小板数が正常化するまでの日数が短縮し、1年以内の再発がなかった。

2015年にカナダのClarkらが、再発・難治性の40名に対するrituximabのPhase2試験を行った<sup>94)</sup>。Rituximabは1回375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与した。治療開始から8週間後の完全奏効率は、難治例74%(14/19名)、再発例89%(16/18名)であった。また、1年後の生存率は再発例100%、難治例85%であった。

2016年に本邦の宮川らは、厚生労働科学研究費によるPhase2医師主導治験を行い、論文発表をしている<sup>51)</sup>。血漿交換5回後の血小板数が50,000/μlを超えない、またはADAMTS13インヒビター≥2 BU/mlを難治例と定義した。難治例7名を対象に、血漿交換と副腎皮質ステロイドに、rituximabを1回375 mg/m<sup>2</sup>、週1回、4週間投与した。治験薬の投与開始から4週間後に、血小板数が150,000/μlを超えたのは33%(2/6名)、100,000/μlを超えたのは、83%(5/6名)であった。

2016年にフランスTMAセンターのBenhamouらは、難治性の患者24名に対するPhase2試験成績を公表した<sup>95)</sup>。入院14日以内にrituximabを1回375 mg/m<sup>2</sup>を2回投与し、15日目のBリンパ球数が残存している場合、rituximabを追加投与した。Rituximabの投与回数を上記のように2もしくは3回に減らしても、4回投与したヒストリカルコントロール群と比べて、ADAMTS13活性の回復、ADAMTS13インヒビターの低下、1年後の再発率に遜色がなかった。

再発・難治例に対するrituximabは無作為化比較試験がないが、複数のPhase2試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もことから推奨する(推奨度1B)。

#### ◆難治例, 早期再発例

**CQ2** 後天性TTPの再発・難治例にrituximab投与を推奨するか

**Answer** 後天性TTPの再発・難治例にrituximab投与を推奨する(推奨度1B)

#### 【解説】

国際血栓止血学会によるTTPガイドライン2020<sup>82)</sup>、オーストラリアとニュージーランドのTMAコンセンサス報告書2018<sup>92)</sup>において、再発・難治例に対してrituximabが推奨されている。なお、後天性TTPは希少疾病であるため、再発・難治例に対するrituximabの無作為化比較試験は発表されていない。よくデザインされた複数のPhase2試験が報告されており、ヒストリカルコントロールと比べて、再発率を抑えるのが特徴である。なお、試験間

◆寛解期

**CQ3** 後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が著減した場合、rituximab 投与を推奨するか

**Answer** 後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防に rituximab の投与を検討しても良い（推奨度 2B）（保険適用外）

【解説】

血漿交換により血小板数が正常化しても、約 3 割が再発する。寛解期の血小板数が正常で、後天性 TTP の再発を疑う徴候がない患者でも、ADAMTS13 活性が 10%未満になると再発リスクが高いことが知られている。

国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 において、ADAMTS13 活性が著減した寛解例に対して、rituximab の投与が推奨されている<sup>82)</sup>。その理由として、rituximab の投与による再発予防と、無再発生存期間の延長が挙げられている。なお、国際血栓止血学会の TTP 診療ガイド（Good practice statement）は、寛解期の ADAMTS13 活性の測定頻度として、最初の 3 ヶ月は毎月、3～12 ヶ月は 3 ヶ月ごと、12 ヶ月以降は年 1～2 回を推奨している<sup>96)</sup>。

2012 年、英国の Westwood らは、寛解期 15 名の後天性 TTP 患者に関する後ろ向き研究を報告した<sup>97)</sup>。ADAMTS13 活性が著減した寛解例に rituximab の予防投与を行った。14 名（93.3%）が 3 ヶ月以内に ADAMTS13 活性が正常化し、観察期間中（中央値 23 ヶ月）に 1 名（6.7%）が 70 ヶ月後に後天性 TTP を再発した。なお、4 名の患者において、ADAMTS13 活性が低下し、rituximab の再投与を行った。

2014 年、フランス TMA センターの Hie らは 385 名の後天性 TTP 患者のうち、寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 48 名の後ろ向き研究成果を発表した<sup>98)</sup>。このうち 30 名が rituximab の投与を受け、18 名が受けなかった。その結果、17 ヶ月後（中央値）の再発は、rituximab 投与により 0.57 回/年から 0 回/年に減少した。また、無再発生存期間が rituximab 投与群で延長することが確認された。Rituximab の初回投与から 3 ヶ月後に、ADAMTS13 活性は 46%（IQR, 30～68%）に回復したが、9 名（30%）が rituximab の再投与を必要とした。

2018 年、フランス TMA センターの Jestin らは、

寛解期に ADAMTS13 活性が著減した症例 92 名に対する rituximab の初めての前向き Phase 2 試験成績を発表した<sup>99)</sup>。寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 92 名に、rituximab を 1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を主治医判断で 1～4 回投与した。その結果、再発率は 0.33 回/年から 0 回/年に低下した。なお、31.5 ヶ月間の観察期間中に、患者の 37%において ADAMTS13 活性が基準値内に保たれた。ADAMTS13 活性が正常化した患者の 49%において ADAMTS13 活性が低下したが、rituximab の再投与によりほとんどの症例で同活性が回復した。なお、rituximab の投与により、85%が再発を回避できた。

2017 年、英国の Westwood らは ADAMTS13 活性が 15%以下に低下した寛解例 45 名、76 件の症例について、rituximab の再発予防効果を後ろ向きに研究した<sup>100)</sup>。Rituximab の用法・用量を、標準（375 mg/m<sup>2</sup>, 4 回）、低用量（200 mg, 4 回）、中間（500 mg, 4 回）の 3 群を比較した。Rituximab の投与により、78.9%の患者で ADAMTS13 活性は正常化した。観察期間 15 ヶ月（中央値）において、低用量群の 3 名（3/19 名, 15.8%）のみ再発した。なお、初回治療から 17.5 ヶ月間（中央値）で、半数が rituximab の再投与を受けた。なお、再投与を必要としたのは、低用量群 0.38 回/年に対し標準群 0.17 回/年であり、rituximab は標準量（1 回 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 回）の投与が望ましいと結んでいる。

寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減すると数ヶ月以内に、後天性 TTP が再発するリスクが高い。再発例も標準治療で救命することができるが、一定数の患者が死亡または後遺症を合併すること、血漿交換のリスク（アレルギー反応、カテーテル挿入時の合併症）などもあり、症例ごとに rituximab による再発予防を検討しても良い（推奨度 2B）。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：松本雅則；顧問（アドバイザーなど）（サノフィ株式会社、武田薬品工業株式会社、アレクシオンファーマ株式会社、中外製薬株式会社）、特許（アルフレッサファーマ株式会社）、受託研究・共同研究費（サノフィ株式会社、アレクシオンファーマ株式会社）、講演料（サノフィ株式会社、武田薬品工業株式会社、アレクシオンファーマ株式会社）、奨学寄付金（中外製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社）、宮川義隆；医学顧問（アルジェニクス株式会社、全薬工業株式会社）、受託研究・共同研究費（中外製薬株式会社、アレクシオンファーマ株式会社、サノフィ株式会社、ファイザー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社）、講演料（中外製薬株式会社、アレクシオンファーマ株式会社、サノフィ株式会社）、小亀浩市；特許（株式会社カイノス、株式会社ペプチド研究所、werfen）、上田恭典；顧問（アドバイザーなど）（サノ

フィ株式会社, 大塚製薬株式会社), 講演料 (サノフィ株式会社, 一般社団法人日本血液製剤機構), 和田英夫; 特に申告なし, 日笠聡; 講演料 (サノフィ株式会社, 武田薬品工業株式会社, CSL ベーリング株式会社, ノボノルディスクファーマ株式会社, 中外製薬株式会社), 奨学寄付金 (中外製薬株式会社), 八木秀男; 特に申告なし, 小川孔幸; 講演料 (中外製薬株式会社), 奨学寄付金 (バイエル薬品株式会社), 酒井和哉; 受託研究・共同研究費 (武田薬品), 宮田敏行; 特許 (株式会社カイノス, 株式会社ペプチド研究所, werfen), 森下英理子; 特に申告なし, 藤村吉博; 相談役・特別研究員 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター), アドバイザー (株式会社カイノス, シスメックス株式会社), 特許 (アルフレッサファーマ株式会社), 講演料 (アレクシオンファーマ株式会社)

## 文 献

- Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med.* 2002; **53**: 75-88.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1578-1584.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1585-1594.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; **371**: 1847-1848.
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001; **413**: 488-494.
- Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; **99**: 11902-11907.
- 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, ほか; 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTP グループ. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド 2017. *臨床血液.* 2017; **58**: 271-281.
- Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001; **276**: 41059-41063.
- Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol.* 1996; **72**: 341-348.
- Savage B, Saldívar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell.* 1996; **84**: 289-297.
- Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood.* 1996; **87**: 4223-4234.
- Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996; **87**: 4235-4244.
- Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood.* 2004; **103**: 607-612.
- Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol.* 2005; **129**: 93-100.
- Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion.* 2006; **46**: 1444-1452.
- Scheifflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; **102**: 3241-3243.
- Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood.* 2007; **109**: 2815-2822.
- Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh.* 1975; **34**: 875-876.
- Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; **115**: 1500-1511; quiz 1662.
- Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS One.* 2012; **7**: e33029.
- Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010; **5**: e10208.
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017; **4**: e157-e164.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; **18**: 2486-2495.
- Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc.* 1924; **24**: 21-24.
- Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966; **45**: 139-159.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al; Canadian aphere-

- sis study group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991; **325**: 393-397.
- 27) Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood.* 1947; **2**: 542-554.
- 28) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982; **307**: 1432-1435.
- 29) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res.* 1985; **38**: 469-479.
- 30) Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001; **98**: 1765-1772.
- 31) Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003; **102**: 60-68.
- 32) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol.* 2004; **41**: 68-74.
- 33) Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017; **15**: 312-322.
- 34) Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005; **3**: 1432-1436.
- 35) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008; **142**: 819-826.
- 36) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004; **103**: 4043-4049.
- 37) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore).* 2004; **83**: 233-244.
- 38) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; **158**: 323-335.
- 39) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012; **34**: 107-116.
- 40) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 2021; **36**: 436-442.
- 41) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016; **20**: 536-543.
- 42) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993; **169**: 1000-1006.
- 43) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995; **70**: 319-323.
- 44) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol.* 2023; **117**: 366-377.
- 45) Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv.* 2021; **5**: 2137-2141.
- 46) Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010; **89**: 591-596.
- 47) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016; **374**: 511-522.
- 48) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019; **380**: 335-346.
- 49) 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.* 2011; **118**: 1746-1753.
- 50) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit Care Med.* 2012; **40**: 104-111.
- 51) 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.* 2016; **104**: 228-235.

- 52) Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian cooperative group for TTP. *Haematologica*. 1997; **82**: 429-435.
- 53) Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1982; **96**: 27-33.
- 54) Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 1773-1777.
- 55) Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med*. 1998; **128**: 541-544.
- 56) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014; **371**: 1381-1391.
- 57) Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials group. *N Engl J Med*. 1999; **340**: 409-417.
- 58) Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol*. 2015; **90**: E127-E129.
- 59) Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion*. 2015; **55**: 1116-1127; quiz 1115.
- 60) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*. 2015; **55**: 2321-2330.
- 61) Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA reference center experience. *Transfusion*. 2012; **52**: 2436-2444.
- 62) Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion*. 2005; **45**: 41-49.
- 63) Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009; **84**: 313-314.
- 64) Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005; **130**: 768-776.
- 65) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al. Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med*. 2013; **52**: 1883-1891.
- 66) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*. 2008; **93**: 232-239.
- 67) Dacie JV, Mollison PL, Richardson N, Selwyn JG, Shapiro L. Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med*. 1953; **22**: 79-98.
- 68) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood*. 1960; **16**: 943-957.
- 69) Upshaw JD Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1978; **298**: 1350-1352.
- 70) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med*. 1979; **300**: 368.
- 71) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997; **89**: 3097-3103.
- 72) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2001; **74**: 101-108.
- 73) Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; **2015**: 631-636.
- 74) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie*. 2013; **33**: 138-143.
- 75) 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*. 2011; **9**: 1654-1656.
- 76) Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, Isonishi A, Matsumoto M, Miyata T. Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. In: Rodgers GM, ed. *ADAMTS13*. Switzerland, Springer; 2015; 73-90.
- 77) Fujimura Y, Lämmle B, Tanabe S, et al. Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Adv*. 2019; **3**: 3191-3195.
- 78) 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*. 2009; **144**: 742-754.

- 79) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost.* 2012; **107**: 1003-1005.
- 80) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood.* 2004; **103**: 1305-1310.
- 81) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.
- 82) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; **18**: 2496-2502.
- 83) 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.* 2021; **194**: 444-452.
- 84) Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019; **381**: 1653-1662.
- 85) 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.* 2020; **18**: 2929-2941.
- 86) Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014; **124**: 211-219.
- 87) Chen H, Fu A, Wang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017; **45**: 1253-1260.
- 88) Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion.* 2017; **57**: 2532-2538.
- 89) Zwicker JJ, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood.* 2019; **134**: 1106-1109.
- 90) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021; **137**: 733-742.
- 91) Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood.* 2021; **137**: 1731-1740.
- 92) Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton).* 2018; **23**: 507-517.
- 93) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007; **136**: 451-461.
- 94) Clark WF, Rock G, Barth D, et al. A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Br J Haematol.* 2015; **170**: 208-217.
- 95) Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol.* 2016; **91**: 1246-1251.
- 96) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; **18**: 2503-2512.
- 97) Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost.* 2013; **11**: 481-490.
- 98) Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014; **124**: 204-210.
- 99) Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018; **132**: 2143-2153.
- 100) Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017; **1**: 1159-1166.