

総 説

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換療法

上 田 恭 典

倉敷中央病院血液内科・血液治療センター

Plasma Exchange in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Yasunori Ueda

Department of Haematology/Oncology, Transfusion & Haemapheresis Center, Kurashiki Central Hospital

Summary It is well known fact that plasma exchange (PEx) applying fresh frozen plasma dramatically improved the prognosis of the patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Before induction of PEx to the treatment of TTP, mortality rates were in excess of 90% but plasma exchange applying FFP as a replacement fluid reduced the mortality rate to about 20%. Deficiency of ADAMTS13 (a cleaving protease of von Willebrand factor) was demonstrated to be a main pathogenesis of TTP in the 1990s. Removal of autoantibodies of ADAMTS13 and infusion of ADAMTS13 are the main purposes of PEx. Replacement of 1 to 1.5 plasma volume of FFP during a single procedure of PEx is appropriate. Daily PEx is recommended to continue until a few days after recovery of platelet count. Exacerbation during PEx and relapse and resistance occur at a rate of 20 to 50%. It is very important to recognize PEx is a treatment infusing corresponding antigens to the blood containing pathogenic antibodies producing B-Lymphocytes. Improvement of immunosuppressive therapy associated with PEx is necessary to achieve better outcome. Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against CD20, has been reported to be a good candidate for a breakthrough for this dilemma.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, fresh frozen plasma, ADAMTS13, anti-ADAMTS13 antibody

1. 緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura, 以下 TTP) については、疾患が記載された初期¹⁾より治療的な輸血療法が報告されていたが、有効例の報告は稀であった。総死亡率約 90%, 死亡者の平均生存期間 14 日、約 80% が最初の 3 ヶ月で亡くなるとされてきた²⁾。1970 年代半ばになり、全血による交換輸血で 14 人中 8 人が救命できたという報告³⁾がされ、その後新鮮凍結血漿 (Fresh frozen plasma, 以下 FFP) を用いた血漿交換療法によって、逆に 80% 前後の患者が救命されるようになった⁴⁾。1991 年には Gail Rock ら Canadian Apheresis Study Group により、同じく有効性が報告されていた血漿輸注 (Plasma Infusion 以下 PI) と血漿交換 (Plasma Exchange 以下 PEx) の無作為の前向き比較検討の結果が報告⁴⁾され、PEx の優位が示された。この時点で、TTP の治療の骨格が定まり、現在に至っている。彼女らの報告では、102 例の他疾患に由来し

ない微小血管性溶血性貧血と血小板数 ≤ 10 万/ μ l を示した TTP 症例を、無作為に PEx 群と PI 群に割付け、初回より 9 日間に計 7 回の PEx または連日の PI を行った。併用薬は、Aspirin と Dipyridamol のみであった。血漿総輸注量は、PI 群が PEx 群の 3 分の 1 であった。9 日後の時点で、血小板数の増加例は、PEx 群で 24 例/51 例 (47.1%), PI 群で 13 例/51 例 (25.5%) ($p=0.025$) と PEx 群で有意に多く、その後、寛解 (血小板数 ≥ 15 万/ μ l, 神経学的徴候の消失) にいたるまで週 5 回の PEx が続けられ、6 ヶ月の時点で、全生存率は PEx 群で 40 例/51 例 (78.4%), PI 群で 32 例/51 例 (62.7%) ($p=0.036$) と有意に PEx 群の予後が良好であった。この報告は、TTP の治療のみならず、ヘムアフェレシスという治療にとっても、前向き研究において、血漿交換療法の有効性に関するエビデンスが明確に示された研究として、記念すべきものとなった。

TTP は、血管内皮障害等によって生じる微小血管の血栓症である TMA (thrombotic microangiopathy)

という疾患概念の範疇に入る症候群である⁵⁾。いわゆる5徴候(血小板減少, 微小血管性溶血性貧血, 変動する精神神経症状, 腎機能障害, 発熱)が診断に用いられる²⁾が, 本質は, 微小血管血栓症とそれに伴う臓器障害, 破壊性消費性血小板減少症である⁶⁾。以前より von Willebrand Factor (以下 vWF) との関連が想定されていた⁷⁾が, 1998 年に vWF 切断酵素 (Cleaving Protease, 以下 CP) の欠乏が TTP の主な病因であり, 先天性 TTP においては vWF-CP 活性の欠乏が, 後天性 TTP においては vWF-CP に対する抗体産生による vWF-CP 活性の著明低下がその主な病態であることが判明した^{8,9)}。さらに 2001 年には, vWF-CP の構造が解明され¹⁰⁾, ADAMTS (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs) ファミリーに属することより, ADAMTS13 と名づけられた。このような過程で, TTP の治療におけるエビデンスの確立のあとを追う形で, PEx が有効性を発揮する機序が, 主に抗 ADAMTS13 抗体の除去と ADAMTS13 の注入であることが明らかになった。一方, 後天性 TTP においては, ADAMTS13 活性の高度低下を示さない場合もあるが, そのような場合でも, 特に他の原因に続発したのではない特発性 TTP の場合には, 血漿交換療法が有効な場合が多い¹¹⁾。逆に続発性 TTP の多くでは, PEx は有効でない¹²⁾。本稿では, TTP の病態が次第に明らかとなった現状を踏まえ, TTP における血漿交換療法の考え方, 臨床と意義についてのべる。TTP については, 本号の総説を参考にされたい。

2. TTP における血漿交換療法

2.1 血漿交換療法の目的と意義

TTP における血漿交換療法の効果発現の機序は,

1) 抗 ADAMTS13 抗体の除去と欠乏している ADAMTS13 の注入

2) 血管内皮から分泌されたままの, unusually large vWF multimer (以下 ULVWFM) の除去と, 正常な大きさの vWF の注入

3) その他の有害物質の除去と有用物質の注入に分類することが可能である。ADAMTS13 著減例以外にも有効例は報告されており¹¹⁾, 3) に相当するものと思われる。

2.2 血漿交換療法の実際

2.2.1 血球血漿分離

現在ヘムアフェレシスにおける血漿分離には, 遠心

分離法と膜分離法がある。欧米においては遠心分離法が一般的であり, わが国においては膜分離法が主流である。遠心分離法は, 血球と壁との接触面積が少なく, 血球に圧がかかりにくいシステムであるが, 膜分離法は, 接触面積も大きく, 圧のかかるシステムであるため, 理論的には物理的溶血と血小板血栓が問題になる TTP のような病態に対しては, 遠心分離法が望ましい。しかし, 膜分離法で施行しても, 多くの場合は臨床的には問題は無いものと思われる。

2.2.2 バスキュラーアクセス

ヘムアフェレシス実施の成否は, 主にバスキュラーアクセスの成否にかかっているといっても過言ではない。我々は通常, その都度大腿静脈にカテーテルのチップを留置し, 返血は皮静脈におこなっている。しかしながら, 特に TTP 発症初期には精神神経症状が強く, 不穏のため安静が十分に保てない場合も多い。そのような場合は, ダブルルーメンの留置カテーテルを使用している。カテーテル感染, カテーテル血栓症への注意はいうまでもない。

2.2.3 抗凝固剤

我々は, 血小板減少時の体外循環の抗凝固剤として, メシル酸ナファモスタット (下 NM) を用いている¹³⁾。NM は, 膜を用いた体外循環ではしばしば用いられるが, 遠心分離装置においても, 脱血路に血中濃度が 3~6 $\mu\text{g/ml}$ になるように, 持続注入することで使用可能である (生理食塩水 500 ml に NM 20 mg を溶解し, 血液に対し 13 対 1 で注入)。半減期が約 8 分と短いため, 局所抗凝固的な効果が期待できることに加えて, 血小板凝集抑制作用, 抗補体作用があることも大きな利点となる¹³⁾。ACD-A 液も遠心分離の場合には使用可能であるが, やはり ACD-A 液を多量に含む FFP を置換液として大量に使うため, クエン酸による低カルシウム血症を回避するための注意が必要である。ヘパリンは, 出血傾向を助長するとともに血小板凝集を促進する作用があるため, TTP における PEx 時の使用は好ましくない。

2.2.4 置換液と血漿分画

置換液は, 通常 ADAMTS13 の補充のため FFP を用いる。欧米では, ULVWFM を多く含む cryoprecipitate を除いた製剤を意図的に使用した報告もあるが, 治療効果は大きく変わらないとされている¹⁴⁾。感染性のある FFP の輸注量を減らすため, アルブミン製剤を前半に用いた報告もある¹⁵⁾。また, Rock らの報告においては, 血漿輸注量に PEx 群と PI 群の間に 3 倍

の差があることから、血漿輸注量を同一にし、残り2/3を5%アルブミンで置換してやはりPExの有効性を示した報告がある¹⁶⁾。考察でも触れるが、TTPの病因となっている抗ADAMTS13抗体の対応抗原であるADAMTS13を注入する治療となっていることに留意が必要である¹⁷⁾。病態により、ADAMTS13の注入よりも抗体除去が優先される場合もあり得ると考えられる。

血漿分画膜や免疫グロブリン吸着カラムによる抗体の除去の可能性について考えると、通常PExが必要な例では、特に初期には、多くの場合血小板血栓に由来する虚血により臓器障害が生じている状態にあり、緊急的なADAMTS13の大量輸注を必要としている。また除去すべき抗体の大部分がIgG性の中和抗体であり¹⁸⁾、1回の血漿分画によるアフェレシスでの除去量に限られるため、血小板数が回復しTaperの時期になるまでは応用は困難であろう。臓器障害の生じていない早期の例への応用は、今後検討されるべき課題である。

2.2.5 血漿処理量

血漿処理量は置換液の量として、通常血漿交換療法の場合と同様、1回に1~1.5循環血漿量(Plasma Volume, 以下PV)の置換を行うのが一般的である¹⁹⁾。病因は主にIgG性の中和抗体である¹⁸⁾が、血管内に存在するのは40%程度であり、これ以上1回の処理量を増やすことの効果は乏しいものと思われる。Rockらの報告においては最初の3回は1.5PVで、その後は1PVで血漿交換が施行されていた⁴⁾。臨床現場では、開始時の病状、患者体重、FFPの入手状況、5単位製剤(450 ml)か2単位製剤(240 ml)か等によって適宜決定するのがよい。

2.3 血漿交換療法の対象

Rockらの報告は、TTPとvWF-CP/ADAMTS13の関係が認識される以前の報告であり、当然これらに関連した検討は無いが、恐らく多くのADAMTS13に関係しない症例が含まれていると考えられる。その中でこのような成績が出ていることに注目する必要がある。後天性特発性TTPについては、基本的に診断がついた時点でPExを行う。後天性続発性TTPについては、たとえば、膠原病に関連したTTPでは約21%がADAMTS13が著減しているとの報告があり²⁰⁾、またTiclopidineに起因するTTPの大部分やClopidogrel関連のTTPの一部でもADAMTS13は著減する²¹⁾。このような例はPExの対象となる。一方造血幹

細胞移植関連では、ほとんどの場合ADAMTS13の著減は無く²⁰⁾、一般的にPExは無効とされている¹²⁾。

2.4 血漿交換療法の開始時期

TTPは症候群であり、様々の原因やトリガーで発症すると思われる。少なくとも、特発性後天性と考えられるTTPにおいては、ADAMTS13が関連しているか否かに関わらず、クームス試験陰性の微小血管性溶血性貧血、進行性の血小板減少、臓器障害が出現しており他疾患の関与が否定できる場合には、原則として血漿交換療法の適応であり、不可逆的臓器障害が進行する前に速やかに(24時間以内)開始する必要がある²²⁾。通常ADAMTS13とその抗体の測定結果は、血漿交換開始時には判明していないので、判明した時点で、著減例でない場合には臨床像の全体を再検討し、TTPの診断が変わらなければ、血漿交換療法を継続する。

2.5 施行スケジュール

TTPにおける血漿交換療法の施行スケジュールは、他の疾患に対するものと大きく異なる。一般に、他の免疫関連疾患での施行スケジュールは、週に2~3回を2~3週間継続することが多いが、TTPの場合は、血小板数が一定の値(15万/ μ l程度)まで回復するまで連日施行する¹²⁾。先に述べたようにRockらのランダム化比較試験⁴⁾では、発症時初期の9日間に7回施行し、その後、7日間のうち5日間施行を継続している。通常は、開始後出来るだけ連日施行を続け、血小板数が15万/ μ l、若しくは正常範囲内まで回復した後に、最低2日間程度さらに続行し、その後間隔をあげながらTaperするという報告が多い。重症例について、1日に2回血漿交換を施行した研究の報告²³⁾があるが、有効性が示唆されたのは一部の症例のみであった。ADAMTS13関連の後天性TTPでは、血漿交換療法の継続の是非の決定には、充分に抗体産生が抑制されているか、という観点が重要である。また、寛解を得るまでに必要な施行回数が症例によりばらつきが大きく、全体として多いのも特徴である。Rockらの報告では、PEx群で、平均15.8回のPExが行われた⁴⁾。

2.6 臨床経過

通常、精神神経症状は、可逆的な段階にとどまっていれば、比較的早期に回復することが多い。一般的な検査と血小板数、溶血関連、特に、血小板数、ヘモグロビン量、赤血球数、総ビリルビン、間接ビリルビン、LDH、クレアチニン、ハプトグロビン等で経過を追

表1 TTP に対する血漿交換療法

開始時期	TTP と診断が付けば出来るだけ早期に (24 時間以内)
対象症例	後天性特発性 TTP (ADAMTS13 値によらない*) ADAMTS13 著減の判明した後天性続発性 TTP
開始時期	TTP と診断が付けば出来るだけ早期に (24 時間以内)
使用機器	遠心分離法が望ましいが、膜分離法でも良い。
抗凝固剤	メシル酸ナファモスタット (3~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) **
置換液	新鮮凍結血漿
置換液量	1~1.5 循環血漿量
施行頻度	開始後血小板数が 15 万/ μl もしくは正常化した後 2 日程度まで、連日行う。 その後次第に間隔を空け数回行う。
併用療法	開始時よりプレドニゾロン 1~2 mg/kg/日 もしくはメチルプレドニゾロン 1 g/日 3 日間その後漸減
早期再燃への対応	免疫抑制療法の強化、(Cyclophosphamide, Vincristine 等) と血漿交換療法の併用。無効であれば Rituximab 併用。

* ADAMTS13 値の著減や抗体産生のない例は、診断の再評価を行い、TTP と診断された例は血漿交換を継続する。

** 脱血路に、メシル酸ナファモスタット溶液を持続注入し最終濃度で 3~6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように調整する。

う。ADAMTS13, 抗 ADAMTS13 抗体についても、可能な範囲で経過を追うことが望ましい。TTP は再燃の多い病態である。再燃の時期は、血漿交換継続中、血漿交換 Taper から終了した後早期、病状がしっかり落ちついた後、に分かれる。先ほども述べたが、血漿交換は、病因となっている抗体の対応抗原を大量に注入する治療であり、免疫抑制と抗原刺激のバランスによって、一部の症例では血漿交換中の増悪が生じると考えられる。実際に、治療継続中にもかかわらず抗体価の反転増加が認められることがあり、boosting と呼ばれる^{24,25)}。このような例では、抗体産生の抑制が不十分であると考えられるため更に強力な免疫抑制療法の併用が必要である。血漿交換 Taper 中から終了後比較的早期の再燃についても、抗体産生の十分なコントロールが行い得ていない時期に生じる現象であり、免疫抑制療法の強化と、必要に応じて追加の PEX を行う。急性期を過ぎた後の再発については、完全に消失していなかった抗体産生細胞からの抗体産生の再増加であり²⁶⁾、原則は、初発時と同様な治療が必要である。抗体産生により ADAMTS13 が著減している例は再発しやすく、ADAMTS13 が著減していない TTP で PEX を行われた例では、再燃例は少ないとされている²⁷⁾。免疫抑制療法の重要性を示していると思われる。

2.7 併用療法

Rock らの報告⁴⁾では、Aspirin, Dipyridamole の併用のほかには、免疫抑制療法は施行されていない。彼

女らの報告は、TTP への ADAMTS13 の関与が認識される以前の報告であるが、多くの ADAMTS13 関連 TTP が含まれていると考えられる。したがって、少なくとも一部の症例では、PEX のみで軽快するものと思われる。現在までの報告では、副腎皮質ホルモンを中心とした免疫抑制療法の併用がエビデンスを持って明確に示されてはいない^{12,19,28)}。しかしながら、特に ADAMTS13 関連の TTP においては、ADAMTS13 低値の背景にある、抗 ADAMTS13 抗体の存在が重要であるとともに、PEX による大量の PI が、抗原刺激になる可能性があるため、PEX 開始時より十分な免疫抑制療法の併用が望ましいと思われる。通常、患者の諸条件に合わせて、Prednisolone 1~2 mg/kg/day から methylprednisolone 大量療法まで行われることが多い^{12,19)}。抗血小板療法については、血小板数 5 万/ μl を越えた時点から、抗血小板療法を併用するという報告がある¹²⁾。抗血小板薬のうち、Ticlopidinre や Clopidogrel では、逆に TTP の原因となる場合があるので²¹⁾、TTP 症例では用いない。

血漿交換療法の概要について、表 1 に示した。

3. 考 察

TTP は、多様な症候群であるが、その中でも、後天性特発性 TTP に関しては、2/3 程度は抗 ADAMTS13 抗体産生に関連したものである²⁰⁾。したがって、抗 ADAMTS13 抗体を除去し ADAMTS13 を含んだ血漿を輸注する血漿交換療法が有効であるのは理にかな

っている。TTPにおける血漿交換療法の特徴として、頻回のPExが必要となる場合の多いことや、PEx中に再燃する例があることが挙げられる。初発例でPExが頻回に必要な原因として、症状が完成したかなり進行した状態で発見されている可能性が考えられる。ADAMTS13の回復よりも血小板の回復は早期に起こることも、血小板回復を指標にした疾病コントロールで再燃例が多い原因のひとつと考えられる²⁷⁾。また、PExやPIによって、病因となる抗ADAMTS13抗体の対応抗原を短期間に大量に輸注することが抗原刺激となる可能性も、2つの特徴を生む一因として想定される^{17,25)}。一方で、Rockらの比較試験⁴⁾で示された有効例では、免疫抑制療法の併用は行われておらず、免疫抑制療法無しにコントロール可能な症例も多数存在していることも明らかである。免疫抑制療法の基本となる、副腎皮質ホルモンの併用についても、必ずしもコンセンサスが得られているわけではない^{12,19,28)}。抗ADAMTS13抗体が産生されるようになる機序と、抗体産生細胞の制御機構とその消長が判明すれば、TTPの治療は大きく前進するものと思われる。現状では、PExを開始する例では、強力な免疫抑制療法の併用が原則となろう。再燃例にどう対応するかについては、発見されたときの状態により対応が異なる。病状が完成した再発に関しては、原則として初回と同様のレベルの対応が必要であるが、早期に、臨床症状なく検査所見のみで発見された例については、PExを行わず、免疫抑制療法のみで、コントロール可能な例も存在するものと思われる。PExと副腎皮質ホルモンの併用でも治療抵抗性の例や再発を繰り返す例では、ADAMTS13抗体のコントロールが不良と考えられるので、Cyclophosphamide, Vincristine, CyclosporinA, 摘脾などが、PEx、副腎皮質ホルモンと併用で行われてきた¹²⁾。最近、Bリンパ球の表面抗原であるCD20に対するヒトマウスキメラ型モノクローナル抗体であるRituximabがその高い有効性で注目を浴びている^{18,26,29)}。後ろ向きの報告例を集計すると90%以上で^{18,26)}、初発例を対象とした非ランダム化前向き試験では、40例中死亡例3例、再発例4例とやはり、高い有効性が示されている²⁹⁾。Rituximabについては、現在TTPに対する適応が承認されている国が無いため、我が国でも、適応取得に向けての動きがある。

TTPの予後は、PExの導入で飛躍的に改善されたが、今日までのその後の20年間に、予後は改善され

たとは言い難い。予後をさらに改善するためには、抗ADAMTS13抗体産生とADAMTS13欠乏という機序にそって、治療戦略の再構築を行い、血漿交換療法の必要性和方法、抗体産生の制御方法につき再検討する時期に来ているように思われる。

4. 結 語

血漿交換療法というエビデンスを持った治療手段によって、TTPの予後は劇的に改善した。しかし、ADAMTS13、抗ADAMTS13抗体という主な病因が解明されたにもかかわらず、更なる予後の改善は得られていない。Rituximabという新たな治療手段も出現しており、もう一度治療戦略について再検討する時期に来ていると思われる。

文 献

- 1) Moschcowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* **24**: 21-24, 1924
- 2) Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of literature. *Medicine* **45**: 139-159, 1966
- 3) Bukowski RM, Hewlett JS, Harris JW, et al: Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* **13**: 219-232, 1976
- 4) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **325**: 393-397, 1991
- 5) 藤村吉博: ADAMTS13—TMAの診断と血小板輸血の重要指標. *日本血栓止血学会雑誌* **17**: 144-164, 2006
- 6) Sadler JE: Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **112**: 11-18, 2008
- 7) 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* **307**: 1432-1435, 1982
- 8) Furlan M, Robles R, Galabusera M, et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* **339**: 1578-1584, 1988
- 9) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339**: 1585-1594, 1998
- 10) Soejima K, Kimura N, Hirashima M, et al: A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: Possibly, the von Willebrand factor cleaving protease? *J Biochem* **130**: 475-480, 2001
- 11) Honvinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, et al: Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **115**: 1500-1511, 2010
- 12) Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al: Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. *Br J Haematol* **120**: 556-573,

- 2003
- 13) 上田恭典：抗凝固剤 総論，新版アフエレシスマニュアル，難治疾患の治療革命，秀潤社，東京，2004，150-153
- 14) Rock G, Anderson G, Clark W, et al: Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol* **129**: 79-86, 2005
- 15) Bandarenko N, Brecher ME: United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG). Multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* **13**: 133-141, 2011
- 16) Henon P: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study. *Presse Med* **20**: 1761-1767, 1991
- 17) 上田恭典：後天性疾患の診断と治療 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群. 日本内科学会雑誌 **98**: 1627-1633, 2009
- 18) 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* **136**: 451-461, 2006
- 19) Fontana S, Hovinga JAK, Lammle B, et al: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* **90**: 245-254, 2006
- 20) Fujimura Y, Matsumoto M: Registry of 909 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Data base of Nara Medical university during 1998-2008. *Inter Med* **49**: 7-15, 2010
- 21) Bennet CL, Kim B, Zakarija A: Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* **50**: 1138-1143, 2007
- 22) 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* **70**: 319-323, 1995
- 23) Nguyen LN, Duvall D, Terrell DR: Twice-daily plasma exchange, for patients with refractory thrombotic purpura. *Transfusion* **48**: 349-357, 2010
- 24) 金子仁臣, 松本雅則, 岡本浩平, 他: Rituximab と Vincristine の併用が奏功した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* **48**: 144-147, 2007
- 25) Isonishi A, Plaimauer B, Scheiflinger F, et al: Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: Characterization of inhibitors and efficient treatment with rituximab. *ISTH 2011. P-WE-475 (Abstract)*
- 26) Fakhouri F, Vermant JP, Veyladier A, et al: Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: A study of 11 cases. *Blood* **106**: 1932-1937, 2005
- 27) 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* **103**: 4043-4049, 2004
- 28) Sadler JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: A moving target. *Hematology* **2006**: 415-420, 2006
- 29) 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