

後天性 TTP は血漿交換なしで治療が可能か？

酒井 和哉¹⁾ 松本 雅則¹⁾²⁾

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は稀な致死的血栓症である。後天性 TTP は ADAMTS13 自己抗体の産生によって発症する。新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma : FFP) を置換液とした血漿交換およびコルチコステロイドの併用は標準治療として、患者の生命予後改善に大きく貢献した。von Willebrand factor (VWF) A1 ドメインに対するナノボディ製剤であるカブラシズマブは血小板 GPIb と VWF A1 の結合を阻害する TTP 治療薬である。標準療法との併用で速やかな血小板数の改善のみならず、急性期血栓イベントの予防効果を Phase II/III 統合解析で示した。患者の中には、宗教上の理由での輸血の拒否、FFP によるアナフィラキシー症状などを理由に血漿交換を実施できない場合がある。これらの事例において、カブラシズマブと免疫抑制療法の併用によって、治療の根幹と考えられている血漿交換を行うことなく寛解に到達した症例が報告されている。現在血漿交換を行わない後天性 TTP 治療について国際共同試験が実施中である。

キーワード：血栓性血小板減少性紫斑病，血漿交換，新鮮凍結血漿，ADAMTS13，カブラシズマブ

1. 血栓性血小板減少性紫斑病の病態

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) の発症には血中の止血因子である von Willebrand factor (VWF) および VWF を特異的に切断するメタロプロテアーゼ (ADAMTS13) の生体内でのアンバランスが深く関連している¹⁾²⁾。血漿中の VWF は多量体 (マルチマー) 構造をとり、血管損傷部位の一次止血反応に重要である。VWF 単量体は血小板 GPIb との結合に関与する A1 ドメインや ADAMTS13 切断部位である A2 ドメインなどのマルチドメイン構造をもつ。VWF 単量体は血管内皮細胞内で合成後に Weibel-Palade Body へ細胞内輸送され、20,00kDa ほどの緻密に折りたたまれた超巨大分子 VWF 重合体 (Ultralarge VWF multimer : UL-VWFM) となる。血管内皮刺激に応じて分泌された直後の UL-VWFM は球状の構造をとり、各ドメインは外部からの接触を受けにくい状態にある。VWF の血小板を介した止血反応は VWF の重合度および“ずり応力”による VWF 立体構造の変化に依存している。すなわち、ずり応力が最大となる最小血管において、UL-VWFM は各ドメインが外部に露出した線状に伸展した形態へと変化し、血小板血栓の形成の場となる。健常人では VWF 切断酵素である

ADAMTS13 が VWF の A2 ドメイン内 Tyr¹⁶⁰⁵-Met¹⁶⁰⁶ 間を加水分解し、VWF の重合度を減少させることで過剰な血小板血栓の形成を防ぐ³⁾。ADAMTS13 は Zn²⁺ や Ca²⁺ などの 2 価金属イオンを補酵素として要求するメタロプロテアーゼであり、ADAMTS フェミリーで 13 番目に発見された。TTP 患者では、ADAMTS13 の活性が健常人の 10% 未満に著減していることから、ADAMTS13 による UL-VWFM 切断が障害されている。その結果、UL-VWFM が最小血管内において循環中の血小板を巻き込んで血小板血栓を形成し、虚血性臓器障害 (心筋梗塞、脳梗塞など) をきたす (図 1)。ADAMTS13 活性が著減する機序としては、ADAMTS13 遺伝子異常による先天性 TTP および ADAMTS13 自己抗体産生による後天性 TTP の 2 種類があり、90% 以上の症例は後天性 TTP である。なお、ADAMTS13 自己抗体の多くは ADAMTS13 活性を直接的に阻害するインヒビター (阻害抗体) であるが、一部の抗体は直接阻害効果を持たず ADAMTS13 に結合することで Fc 受容体を介した網内系でのクリアランスを向上させる (非阻害抗体)⁴⁾。

後天性 TTP の臨床症状としては古典的 5 徴候に代表される血小板減少、直接クームス陰性の溶血性貧血、

1) 奈良県立医科大学輸血部

2) 奈良県立医科大学血液内科学講座

第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会教育講演論文

連絡責任者：酒井 和哉，E-mail : ks13122@naramed-u.ac.jp

〔受付日：2024 年 4 月 5 日，受理日：2024 年 5 月 5 日〕

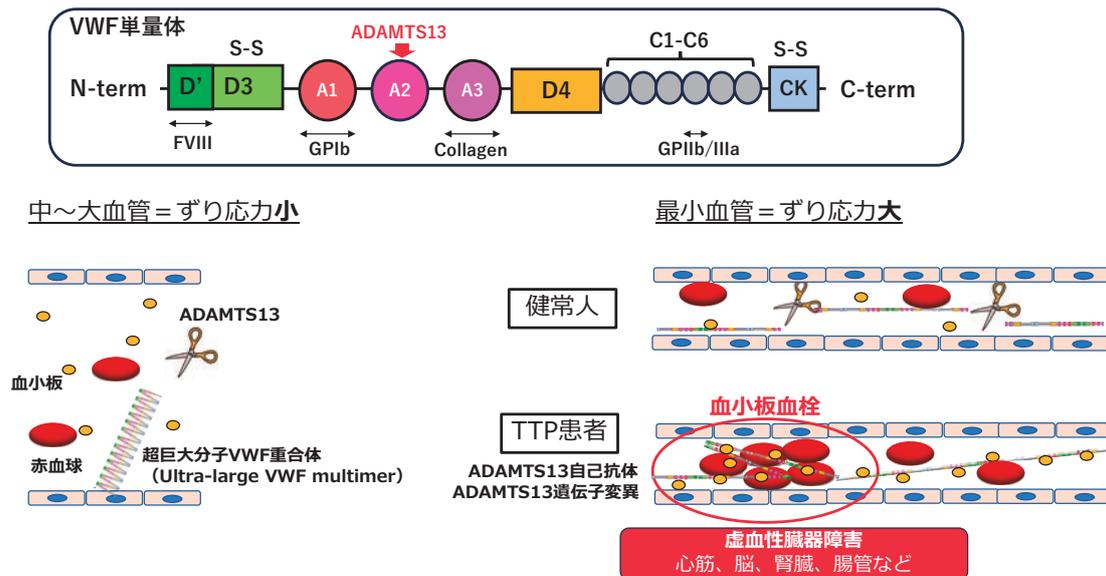


図1 TTPの病態

VWFはマルチドメイン構造を有する糖タンパクであり、A1ドメインで血小板GPIbと結合し、A2ドメインでADAMTS13によって切断される。血管内皮細胞から放出された超巨大分子VWF重合体(UL-VWFM)は、折りたたまれたまま大血管から末梢の最小血管まで循環する。血管径が細くなるにつれて、UL-VWFMが受けるずり応力が増大し、次第に各ドメインが露出した伸展構造へと変化する。ADAMTS13活性が正常であれば、適切な分子量にUL-VWFMを切断するため、病的な血小板血栓は形成されない。しかし、ADAMTS13自己抗体やADAMTS13遺伝子変異によるADAMTS13活性著減によって、伸展したUL-VWFMが残存し、循環中の血小板と反応して過剰な血小板血栓を形成する。

VWF: von Willebrand factor, TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

腎機能障害、精神神経障害、発熱が挙げられる⁵⁾。TTPにおける病態を踏まえると、血小板減少はUL-VWFMに粘着された血小板血栓への消費性の血小板減少であり、溶血性貧血は赤血球が血小板血栓によって内腔の狭小化をきたした最小血管内を通過する際に生じると考えられる。腎機能障害や精神神経障害はそれぞれ腎糸球体、脳動脈における血小板血栓による虚血性変化を反映している。5徴候には含まれないが、腹痛や胸痛・心原性ショックなどもそれぞれ腸管、心臓冠動脈における虚血性臓器障害を反映している。後天性TTPの診断は“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。”と定義されている⁶⁾。古典的5徴候の有無によってTTPと臨床診断を行えば、その他の血栓性微小血管症(Thrombotic Microangiopathy: TMA)と鑑別できない可能性がある。

2. 後天性TTPの治療における新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法

TTPの初発例の報告⁷⁾から半世紀、TTP治療の最適解を求めて様々な治療戦略が立てられた^{8)~12)}。Rubinsteinらは新鮮な全血を用いた交換輸血を行った初の寛解導

入に成功したTTP症例を報告した¹³⁾。その後、Bukowskiらは血漿分離除去や交換輸血の有効性についての有用性を改めて主張した¹⁴⁾。1991年には新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma: FFP)を用いた血漿交換療法をTTPの標準治療へと押し上げることとなった重要な臨床研究の結果が報告された¹⁵⁾。カナダの16施設における7年間の多施設ランダム化試験が行われ、102例のTTP患者がFFPを置換液とする血漿交換もしくはFFP輸注群に割り当てられた。全例がアスピリンとジピリダモールの内服を行い、入院後9日間で7回の治療を受けその後寛解にいたるまで、週5回の血漿交換もしくは血漿輸注が実施された。治療開始9日後および6カ月後の完全奏効率(2日間にわたって血小板数15万/ μ l以上かつ神経症状の増悪なし)および死亡率が2群間で比較され、完全奏効率および死亡率においてそれぞれの観察時点において血漿交換療法の優位性が証明された。血漿交換療法群で完全奏効率47%/78%および死亡率4%/22%に対して、FFP輸注群で完全奏効率25%/49%および死亡率16%/37%という結果であった。反応不良例でのCross Overが許容され、最終的に31例のFFP輸注例が血漿交換を受けた。以後TTPに対する標準治療としてのFFPを置換液とする血漿交換療法が確立した。

当時は血漿交換療法の後天性TTPにおける意義とし

て、同定されていない未知の TTP 誘発因子の除去および血漿中に含まれる症状寛解因子の補充が想定されていた。1990年代後半から2000年初頭にかけて ADAMTS 13 および ADAMTS13 に対する IgG 抗体の同定が進み^{16)~19)}、①UL-VWFm の除去、②ADAMTS13 自己抗体の除去、③ADAMTS13 の補充の作用で治療に貢献していることが示された。

3. 後天性 TTP へのカプラシズマブの効果

カナダのグループの報告に引き続き、各国の TTP コホート研究において標準治療としての血漿交換およびコルチコステロイド投与の良好な治療成績が示されるようになった。血漿交換治療導入前は無治療で90%以上が致死的経過をたどるとされた後天性 TTP も、血漿交換導入後の急性期致死率は10~20%未満まで軽減された。我々は急性期 TTP 死亡例の特徴について国内レジストリーデータを基に解析した²⁰⁾。急性期 TTP 関連死亡をきたした症例では血漿交換実施回数は中央値2.5回であり、32例中26例が突然死であることが示された。具体的なエピソードとして、治療抵抗性の致死的不整脈から心停止に至ることが多かった。TTP 関連死の剖検例では、心筋だけでなく腎臓、脳、肺などにも微小血栓が同定されることから、びまん性の微小血管血栓が臓器障害をきたし、致死的転帰に至ったと推測した。このように血漿交換療法とコルチコステロイドの投与のみでは急性期の致死的な血栓イベントは完全には抑え込むことができず、UL-VWFm による血栓形成をよりよくコントロールする治療薬の開発が望まれた。カプラシズマブは VWF A1 ドメインに対するナノボディ製剤として、2018年に欧州医薬品庁、2019年にアメリカ食品医薬品局、2022年に本邦でそれぞれ承認された新薬である^{21)~23)}。カプラシズマブは VWF における血小板 GPIb との結合部位である A1 ドメインに結合し、VWF と血小板の相互作用を阻害することで、後天性 TTP における消耗性の血小板減少と病的な血小板血栓形成を効率よくブロックする。Phase III の HERACULES 試験ではカプラシズマブ投与群はプラセボ投与群と比較して血小板数の正常化に要した日数が有意に短く、TTP 関連死亡・TTP 再発・重篤な血栓症の複合イベントについても軽減されていた²³⁾。フランスおよびイギリスの TTP 研究グループからはそれぞれカプラシズマブを併用した Real world の後天性 TTP の治療成績が報告され、血小板数は HERACULES 試験と同様早期に回復し、必要な血漿交換回数の減少および入院日数の短縮など、患者の負担が軽減していることが示された²⁴⁾²⁵⁾。Phase II/III 統合解析では108例のカプラシズマ群と112例のプラセボ群の比較検討がなされ、カプラシズマ群は血小板数正常化までの日数の中央値が

2.75日とプラセボ群の3.51日よりも優位に短縮されていた。さらに TTP 関連死亡、TTP 増悪、重篤な血栓症の複合イベントの発症率がカプラシズマブ群で有意に低く、治験薬投与期間における死亡率はカプラシズマブ群で有意に低かった。そして、全治療期間中における血漿交換期間中央値はカプラシズマブ群で5.0日に対して、プラセボ群で7.5日と有意に血漿交換回数を減少させた²⁶⁾。以上のエビデンスに基づいて、本邦の TTP 診療ガイド2023においては急性期後天性 TTP におけるカプラシズマブの推奨度は IA と強く推奨されている⁶⁾。

4. 血漿交換療法を行うことができない後天性 TTP 症例

後天性 TTP 治療において、血漿交換療法は必要最低条件として広く認識されている。血漿交換療法は上記①~③の効果のある病態に基づいた合理的な治療法であるからである。また、Bell らの初期の報告においては、コルチコステロイド単剤での治療効果は3割程度の後天性 TTP 患者においてのみで確認されている²⁷⁾。そのため、血漿交換療法を行わずに後天性 TTP 治療を行うことは一般的でない。しかし、様々な理由で血漿交換療法が実施できない場合がある。患者がエホバの証人であって輸血を拒否する場合、FFP によるアナフィラキシーショックなどの副反応を呈する場合、アフエレーシス用のカテーテル留置が困難である場合、患者が超高齢で患者家族が侵襲的な治療を希望しない場合などである。血漿交換を実施せずに治療に失敗した症例は報告される可能性が低く、出版バイアスの影響を受けるが、エホバの証人の後天性 TTP 患者において血漿交換を実施せずに治療を行ったという報告は散見される(表1)^{28)~34)}。カプラシズマブの登場後にはこれらの血漿交換の導入困難例における血漿交換を行わないレジメンにおけるエビデンスが蓄積されている。

Chander らはエホバの信者である63歳女性の後天性 TTP 患者を血漿交換なしで、カプラシズマブを用いて治療に成功した³⁵⁾。患者は当初皮膚の紫斑のみを呈しており、当初免疫原性血小板減少症と診断され、デキサメサゾンによる治療が開始となった。第4病日に ADAMTS13 検査結果が判明し、後天性 TTP の診断が確定したが、患者は血漿交換を拒否し、コルチコステロイド、リツキシマブ、血漿由来 VIII/VWF 濃縮製剤 (Koate-DVI) による治療が開始された。しかし、患者は第10病日に至るまでに右の口角下垂、失語症、混乱などの多彩な神経症状を呈するようになった。倫理委員会の許可を得て、第11病日にカプラシズマブの投与を開始したところ、翌第12病日には神経症状と混乱が速やかに解消され、第13病日には血小板数は20万/ μ l まで改善した。コルチコステロイドの投与は第20

表1 カブラシズマブ未使用の血漿交換を行わないエホバの証人の後天性 TTP 治療報告

No	報告年	治療された国	著者	治療内容
1	2000	UK	Drummond ²⁸⁾	コルチコステロイド, プロスタ鎮育林, 血漿代替物質 (Gelfusine [®]) によるアフエレーシス
2	2007	USA	Dabak ²⁹⁾	コルチコステロイド, ピンクリスチン
3	2011	USA	Walia ³⁰⁾	コルチコステロイド, ピンクリスチン, εアミノカブロン酸, エリスロポエチン
4	2015	USA	Chai ³¹⁾	コルチコステロイド, ピンクリスチン, ガンマグロブリン大量療法, リツキシマブ, アルブミンによるアフエレーシス
5	2017	USA	Sam ³²⁾	コルチコステロイド, アルブミンによるアフエレーシス, エリスロポエチン, 葉酸, ガンマグロブリン大量療法, リツキシマブ, ベグ化ウシヘモグロビン (Sanguinate [®])
6	2017	USA	George ³³⁾	コルチコステロイド, リツキシマブ, アルブミンによるアフエレーシス, エリスロポエチン, ガンマグロブリン大量療法, 鉄剤, 血漿由来 VIII/VWF 濃縮製剤 (Koate-DVI [®])
7	2020	USA	Lim ³⁴⁾	コルチコステロイド, リツキシマブ, アルブミンとクリオ上清によるアフエレーシス, エリスロポエチン, 葉酸, 鉄剤, ガンマグロブリン大量療法, 血漿由来 VIII/VWF 濃縮製剤 (Koate-DVI [®])

病日に中止され, 30 日間のカブラシズマブ投与・4 回のリツキシマブ投与によって, 治療に成功したと報告されている. この Case report は急性期 TTP においては免疫抑制療法のみでは微小血栓による虚血性臓器障害を速やかに解消しにくいこと, カブラシズマブは微小血栓による臓器障害の増悪を速やかにブロックすること, そして血漿交換における UL-VWFM 除去はカブラシズマブにおける UL-VWFM の無効化に置換しうることを示唆した. また, 2020 年には Senthil らから 56 歳女性の再発 TTP に対して, 血漿交換とコルチコステロイド投与を行うことなく, 外来でカブラシズマブおよびリツキシマブ投与で再寛解導入を行った症例の報告がなされている³⁶⁾. そして, 初回の血漿交換後に FFP によるアナフィラキシーショックを呈し, カブラシズマブ, コルチコステロイド, リツキシマブによる治療を行い, 無事に寛解状態に到達した 1 例も報告されている³⁷⁾. 同年ドイツ・オーストリアのグループより 6 名の女性の後天性 TTP 患者における血漿交換不使用・カブラシズマブ投与による治療経験が報告された³⁸⁾. 初発エピソード 2 回を含む 7 回の TTP エピソードのうち, 4 例が軽症, 2 例が血管確保困難, 1 例が血漿交換の拒否のため血漿交換が実施されなかった. 全例でコルチコステロイドとカブラシズマブが投与され, 4 例でリツキシマブも併用されていた. 興味深いことに, 全てのエピソードにおいて寛解が達成された.

5. 血漿交換を行わないレジメンは安全か

まず初めに以下に示すような血漿交換を行わない状況でカブラシズマブを投与することは本邦では保険適用外となることにくれぐれも留意いただきたい. カブラシズマブ時代において, 血漿交換療法, 免疫抑制療法, カブラシズマブの併用療法は安全に後天性 TTP を治療できる新たな標準レジメンとして認識されるようになり, 各国の TTP コホートデータから臨床試験のみならず実臨床でも治療の有効性が証明されている.

当初懸念されていた出血性有害事象も Phase II/III 統合解析においてカブラシズマブ群ではプラセボ群よりも増加するものの, 重篤な有害事象/投与中止に至った有害事象/死亡に至った有害事象は増加しなかった²⁶⁾. これに加えて, 血漿交換併用不可もしくは困難例における消極的な血漿交換をカブラシズマブで置換した治療成績が近年報告されるようになった. 今後, 血漿交換を行わないレジメンが後天性 TTP の標準治療へと大きく変化する可能性がある. 血漿交換もカブラシズマブも過剰な VWF の血栓形成を抑制するという点では同じスペクトラムに存在する治療と考えられる³⁹⁾. しかし, ADAMTS13 の補充および ADAMTS13 自己抗体の除去という血漿交換の残された役割は, カブラシズマブでは補うことはできない. 後天性 TTP における ADAMTS13 自己抗体のアイソタイプは IgG であり, 血中の IgG の半減期は約 3 週間と非常に長いことが知られている. 血管内外での相互の移行がないとする 1-compartment model において, 血漿交換での除去効率は 1 循環血漿量 [1 plasma volume (PV)] で 65%, 1.5 PV で 75% とされている. IgG は血管内に 40% 存在するため, 1 回の 1.5 PV による血漿交換では, 体内の約 30% の抗体を除去できる計算となる. イギリスおよび我々のグループはカブラシズマブ投与によって治療経過中の ADAMTS13 の回復が遅延することを報告しており, その原因としてカブラシズマブ投与によって血漿交換回数が減少し, ADAMTS13 自己抗体を十分に除去できない可能性が指摘されている^{40,41)}. 血漿交換を行わないレジメンにおいては, ADAMTS13 自己抗体の除去が促進されないため, 10~20% 以上に ADAMTS13 活性が回復するまでの期間が延長する可能性がある. また, 初診時のインヒビター (阻害抗体) の力価が高い症例では, カブラシズマブ併用標準治療において ADAMTS13 活性の回復遅延が見られやすいことも観察されている⁴¹⁾.

その一方で, 血漿交換療法が患者に肉体的・精神的

表 2

血漿交換を行わないレジメンの利点	FFP 輸血を行うことなく、治療を完遂する肉体的・精神的な負担が大幅に軽減される施設を選ばずに治療が開始できる
血漿交換を行わないレジメンの懸念点	ADAMTS13 自己抗体の除去が不十分で ADAMTS13 活性回復が遅延する可能性がある FFP による ADAMTS13 補充がなされない

に与える影響は決して少なくない。アフェレーシス用のカテーテルの挿入は比較的侵襲度が高く、特に血小板減少時での挿入は止血困難などの不安がある。血漿交換で使用する FFP についても他人の血液由来の血液製剤であり、輸血という行為に不安を感じる患者もいる。そして、血漿交換を連日実施できる環境も全国の医療機関から見るとごく一部の施設に限られる。このような血漿交換療法のマイナス面を考慮すると、私見ではあるが血漿交換を行わないレジメンは後天性 TTP 患者、特に発症時のインヒビター力価が低く、虚血性臓器障害が乏しい場合において将来的に実施可能になる可能性がある。血漿交換療法を行わないレジメンの利点と懸念点を表 2 に示した。

現在、18 歳から 80 歳までの成人後天性 TTP 患者を対象に First line での血漿交換療法を実施しない、カブラシズマブと免疫抑制療法による治療の Phase III 国際共同試験(MAYARI study, Clinical Trial.gov ID : NCT 05468320) が実施中となっている。主要評価項目として、血漿交換を実施せずにカブラシズマブと免疫抑制療法を行った際の寛解導入率が設定されている。将来的に MAYARI study およびそのサブグループ解析の結果が後天性 TTP の今後の標準治療に影響を及ぼす可能性が高い。ただし、血漿交換を行わないことでどれだけの症例で ADAMTS13 活性の回復遅延が見られるのか、そして神経症状や心血管症状を呈する重症度の高い患者も血漿交換を行わないレジメンで治療可能なのか、こういった臨床上の疑問の解決が優先される。繰り返しになるが、2024 年 3 月現在血漿交換を併用しない形でのカブラシズマブの投与は保険適用ではないため、臨床試験以外での血漿交換を行わないレジメンは控えるべきである。

6. まとめ

FFP を置換液とした血漿交換療法の導入は、後天性 TTP 患者の急性期致死率の改善に大きく貢献した。その結果、血漿交換とコルチコステロイドの併用療法は標準治療として広く認識されるようになった。抗 VWF A1 ナノボディであるカブラシズマブの登場によって、急性期 TTP の管理はより安全なものとなり、様々な理由で血漿交換が実施できない症例において、カブラシ

ズマブが血漿交換療法の役割を肩代わりできることが示されるようになった。血漿交換フリーレジメンの有効性および安全性については現在国際共同試験において、検討されている真ただ中にある。今後、後天性 TTP は血漿交換なしで治療が可能になるかどうかは試験結果次第と考えられる。

著者の COI 開示：酒井和哉：講演料(サノフィ)、松本雅則：顧問(アレクシオンファーマ、武田薬品、サノフィ、中外製薬)、特許使用料(アルフレッサファーマ)、講演料(サノフィ、アレクシオンファーマ、武田薬品)、奨学寄附金(中外製薬、旭化成ファーマ)

文 献

- 1) Sadler JE: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 130 (10): 1181—1188, 2017.
- 2) Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17020, 2017.
- 3) Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, et al: Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (16): 6306—6310, 1990.
- 4) Thomas MR, de Groot R, Scully MA, et al: Pathogenicity of Anti-ADAMTS 13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine*, 2 (8): 942—952, 2015.
- 5) Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*, 45 (2): 1966.
- 6) Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, et al: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*, 2023.
- 7) Moschcowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. *Proceeding New York Pathological Society*, 24: 21—24, 1924.

- 8) Burke HA Jr., Hartmann RC: Thrombotic thrombocytopenic purpura; two patients with remission associated with the use of large amounts of steroids. *AMA Arch Intern Med*, 103 (1): 105—112, 1959.
- 9) Bernard RP, Bauman AW, Schwartz SI: Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Surg*, 169 (4): 616—624, 1969.
- 10) Cuttner J: Splenectomy, steroids, and dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Jama*, 227 (4): 397—402, 1974.
- 11) Bernstock L, Hirson C: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Remission on treatment with heparin. *Lancet*, 1 (7114): 28—29, 1960.
- 12) Amir J, Krauss S: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with antiplatelet drugs. *Blood*, 42 (1): 27—33, 1973.
- 13) Rubinstein MA, Kagan BM, Macgillviray MH, et al: Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med*, 51: 1409—1419, 1959.
- 14) Bukowski RM, King JW, Hewlett JS: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 50 (3): 413—417, 1977.
- 15) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*, 325 (6): 393—397, 1991.
- 16) Furlan M, Robles R, Lammler B: Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 87 (10): 4223—4234, 1996.
- 17) Tsai HM: Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 87 (10): 4235—4244, 1996.
- 18) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al: Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 91 (8): 2839—2846, 1998.
- 19) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339 (22): 1585—1594, 1998.
- 20) Kayashima M, Sakai K, Harada K, et al: Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*, 114 (4): 415—423, 2021.
- 21) Wagner TR, Rothbauer U: Nanobodies — Little helpers unravelling intracellular signaling. *Free Radic Biol Med*, 176: 46—61, 2021.
- 22) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al: Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 374 (6): 511—522, 2016.
- 23) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 380 (4): 335—346, 2019.
- 24) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al: A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*, 137 (6): 733—742, 2021.
- 25) Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al: Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood*, 137 (13): 1731—1740, 2021.
- 26) Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al: Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv*, 5 (8): 2137—2141, 2021.
- 27) Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*, 325 (6): 398—403, 1991.
- 28) Drummond MW, Green R, Callaghan T, et al: Management of a Jehovah's witness with thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome. *J Clin Apher*, 15 (4): 266—267, 2000.
- 29) Dabak V, Kuriakose P, Raman S: Successful management of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura unwilling to be treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*, 22 (6): 330—332, 2007.
- 30) Walia SS, Walia MS, Walia HS: Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with vincristine in a Jehovah's witness. *Asian J Transfus Sci*, 5 (2): 180—181, 2011.
- 31) Chai W, Chaudhry A, Rabinowitz AP: Successful management of thrombotic thrombocytopenic purpura in a Jehovah's Witness without plasma exchange. *J Clin Apher*, 30 (1): 46—49, 2015.
- 32) Sam C, Desai P, Laber D, et al: Pegylated bovine carboxyhaemoglobin utilisation in a thrombotic thrombocytopenic purpura patient. *Transfus Med*, 27 (4): 300—302, 2017.
- 33) George JN, Sandler SA, Stankiewicz J: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange: the Jehovah's Witness experience. *Blood Adv*, 1 (24): 2161—2165, 2017.

- 34) Lim MY, Greenberg CS: Successful Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Jehovah's Witness: An Individualized Approach With Joint Decision-Making. *J Patient Exp*, 7 (1): 8–11, 2020.
- 35) Chander DP, Loch MM, Cataland SR, et al: Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 381 (1): 92–94, 2019.
- 36) Sukumar S, George JN, Cataland SR: Shared decision making, thrombotic thrombocytopenic purpura, and caplacizumab. *Am J Hematol*, 95 (4): e76–e77, 2020.
- 37) Irani MS, Sanchez F, Friedman K: Caplacizumab for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with anaphylaxis to fresh-frozen plasma. *Transfusion*, 60 (8): 1666–1668, 2020.
- 38) Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, et al: Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab. *J Thromb Haemost*, 18 (11): 3061–3066, 2020.
- 39) Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al: Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood*, 137 (14): 1855–1861, 2021.
- 40) Prasannan N, Thomas M, Stubbs M, et al: Delayed normalization of ADAMTS13 activity in acute thrombotic thrombocytopenic purpura in the caplacizumab era. *Blood*, 141 (18): 2206–2213, 2023.
- 41) Saito K, Sakai K, Kubo M, et al: Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv*, 2024.

IS ACQUIRED TTP TREATABLE WITHOUT PLASMA EXCHANGE?

*Kazuya Sakai*¹⁾ and *Masanori Matsumoto*¹⁾²⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

²⁾Department of Hematology, Nara Medical University

Keywords:

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Plasma Exchange, Fresh Frozen Plasma, ADAMTS13, Caplacizumab

©2024 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>