

62 発作性夜間ヘモグロビン尿症

○ 概要

1. 概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH: Paroximal Nocturnal Hemoglobinuria)は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNHに特徴的な合併症である。PNHは、昭和49(1974)年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」(班長 三輪史朗)によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る40年にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。

診断時(初診時)年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1歳(range:10-86)であった。診断時年齢分布は、20~60歳代に多くまんべんなく発症する。欧米例ではヘモグロビン尿、血栓症といったPNHの古典的症状が前面に出やすいのに対し、アジア例ではむしろ造血不全症状が主体である。

2. 原因

PNH赤血球では、glycosyl phosphatidylinositol(GPI)を介して膜上に結合する数種の蛋白が欠損している。補体制御蛋白もそのような蛋白の1つでありPNH赤血球で欠如しており、感染などにより補体が活性化されると、補体の攻撃を受けて溶血がおきる。この異常は、GPIの生合成を支配する遺伝子である*PIGA*遺伝子の変異の結果もたらされることが明らかにされた。すなわち、PNHは造血幹細胞の遺伝子に後天性に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3. 症状

診断には、フローサイトメトリーを用いたPNH型血球の検出が必須である。年に1回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、新規治療薬(エクリズマブ)の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性の元に医学管理を行う必要がある。

4. 治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全および血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第5成分に対する抗体薬(エクリズマブ)が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄

不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後 PNH の治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

PNH は極めて緩徐に進行し、溶血発作を反復したり、溶血が持続したりする。骨髓低形成の進行による汎血球減少と関連した出血(1/4)と感染(1/3)が主な死因となる。静脈血栓症もみられるが、欧米に比し我が国では頻度が低い(10%以下)。稀に白血病への進展も知られる(3%)。発症/診断からの長期予後は、平均生存期間が 32.1 年、50%生存が 25 年であった。PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度は、日米比較調査によると 5%であった。エクリズマブの登場により、今後は予後が改善することが期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)

約 400 人

2. 発病の機構

不明(造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子変異が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(骨髓移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。)

4. 長期の療養

必要(進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現)

5. 診断基準

あり(研究班による診断基準)

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

<診断基準>

1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿(淡赤色尿～暗褐色尿)を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
 - 1) 貧血および白血球、血小板の減少
 - 2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
 - 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
 - 5) 骨髄赤芽球増加(骨髄は過形成が多いが低形成もある)
 - 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
3. 上記臨床所見、検査所見よりPNHを疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
 - 1) 直接クームス試験が陰性
 - 2) グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型膜蛋白の欠損血球(PNHタイプ赤血球)の検出と定量
4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。
 - 1) 臨床的PNH(溶血所見がみられる)
 - (1) 古典的PNH
 - (2) 骨髄不全型PNH
 - (3) 混合型PNH
 - 2) 溶血所見が明らかでないPNHタイプ血球陽性の骨髄不全症(臨床的PNHとは区別し、医療費助成の対象としない。)
5. 参考
確定診断のための溶血所見としては、血清LDH値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNHタイプ赤血球(III型)が1%以上で、血清LDH値が正常上限の1.5倍以上であれば、臨床的PNHと診断してよい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類(平成 25 年度改訂)

軽 症	下 記 以 外
中等症	以下の2項目を満たす <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度:10 g/dl 未満・ 中等度溶血を認める または 時に溶血発作を認める
重 症	以下の2項目を満たす <ul style="list-style-type: none">・ ヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする・ 高度溶血を認める または 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す

注1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 4~5 倍(1000U/L)程度

高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8~10 倍(2000U/L)程度

注2 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。

時にとは年に 1~2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3 血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4 重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。