

(2) 信頼度 (エビデンスレベル)

引用した文献は、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) のエビデンスレベルの定義に従い、該当する本文中に注記した。

また、4. 疫学 に関しては、厚生労働省 疫学班 (班長 大野良之) による平成 10 年度全国調査の成績を用い、臨床病態等については平成 11 年度に開始した日米比較調査研究の成績を中心に用いた。

PNH は希な疾患であり、これまでにエビデンスレベルの高い臨床研究は極めて少ないことに留意が必要である。治療に記載されている薬剤には、保険適応外使用が含まれていることにも留意頂きたい。また、PNH の臨床像は欧米白人例と我が国を含むアジア人とでは、一定の差異を認めることも明らかにされているので、欧米からの報告を我が国の症例にそのまま適用するのは不適切である可能性が残される。

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) の Evidence Level 定義

Level of Evidence Study Design

Level Ia	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
Level Ib	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIa	少なくとも一つによくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
Level IIb	少なくとも一つの他のタイプによくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Level III	よくデザインされた非実験的記述的研究による (比較研究や相関研究, ケースコントロール研究など) エビデンス
Level IV	専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

## 2. 定義（疾患概念）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）は、*PIG-A* 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（aplastic anemia, AA）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。

## 3. 診断基準（平成 16 年度改訂）

- 
1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほかヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認める。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 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. 以下の検査所見によって診断を確実なものとする。
    - 1) 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 タイプ血球）の検出と定量
    - 2) 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等による他の骨髄不全疾患の判定
  4. 以下によって病型分類を行う。
    - 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
    - 2) PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（溶血所見は明らかでない）
      - (1) PNH タイプ血球陽性の再生不良性貧血
      - (2) PNH タイプ血球陽性の骨髄異形成症候群
      - (3) PNH タイプ血球陽性の骨髄線維症、など
  5. 参 考
    - 1) PNH は溶血性貧血と骨髄不全症の側面を併せ持つ造血幹細胞異常による疾患である。
    - 2) PNH タイプ血球の検出と定量には、抗 CD55 および抗 CD59 モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリ法を用いる。
    - 3) PNH タイプ赤血球が 1～10%であれば、溶血所見を認めることが多い。PNH タイプ好中球比率はしばしば PNH タイプ赤血球のそれより高値を示す。
    - 4) 溶血所見として、網赤血球増加、血清 LDH 上昇、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。
    - 5) 骨髄不全型 PNH は、再生不良性貧血－PNH 症候群によって代表される。
-

## 4. 重症度基準（平成 16 年度修正）

stage 1	軽症	ヘモグロビン濃度	10 g/dl 以上
stage 2	中等症	ヘモグロビン濃度 かつ 好中球	10 g/dl 未満 1,000/ $\mu$ l 以上
stage 3	やや重症	ヘモグロビン濃度 かつ 好中球	7~10 g/dl 1,000/ $\mu$ l 未満
stage 4	重症	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 あるいは 血栓症の病歴・合併がある
stage 5	最重症	ヘモグロビン濃度 かつ 以下のいずれかを満たす 重要臓器の血栓症の合併 好中球	7 g/dl 未満 または 定期的な赤血球輸血を必要とする 500/ $\mu$ l 未満

注 1 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。

注 2 この基準は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階基準を一部修正したものである。

## 5. 疫学

## 1) 発生頻度

厚労省の平成 10 年度疫学調査班（大野班）の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、わが国における PNH の推定有病者数は 430 人であった 1) 【II】。発症頻度に関しては、中国で 17,600,344 人の住人に対して 1975 年から 1984 年の 10 年間にわたり追跡された調査によると、この間に 22 名が PNH を発症し、100 万人あたりの発症頻度は 1.2 人（range: 0-2.8）、罹患率は 6.93 人と推定された 2) 【II】。性別では欧米およびわが国では男女比がほぼ 1:1 であるが、中国やタイなどのアジア諸国では圧倒的に男性に多いと報告されている（表 1）。これらの地域は AA の多発地帯もあり、これらの病因（環境、経済要因を含む）と何らかの関連があるのかもしれない。

表 1 PNH 発症の地域的性差の比較

著者	国	症例数	男性数/女性数	男女比
Le X et al2)	中国	476	400/76	5.3
Huang WX et al3)	中国	128	96/32	3.0
Kruatrache M et al4)	タイ	85	62/23	2.7
Hillmen P et al5)	イギリス	80	33/47	0.7
Socie G et al6)	フランス	220	100/120	0.8
Nishimura J et al7)	アメリカ	176	77/99	0.8
	日本	209	118/91	1.3
Fujioka S et al8)	日本	133	73/60	1.2

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、日本が 45.1 歳（range: 10-86）でアメリカが 32.8 歳（range: 4-80）に対して有意に高かった（図 1）7) 【III】。フランスの報告では 33 歳 6) 【II】、イギリスの報告では 42 歳 5) 【III】、日本も一応この範疇には入っている。診断時年齢分布は、日本では 20-60 歳代にまんべんなく発症するのに対し、アメリカでは 10-30 歳代にピークをむかえその後徐々に減少する。この差はおそらく、欧米の青少年期の PNH の多くは AA から移行してくる例が多いこと 9) 【III】、またアジア症例では血栓症をはじめとする PNH 症状が著明でないために診断が遅れやすいのではないかと考えられる。

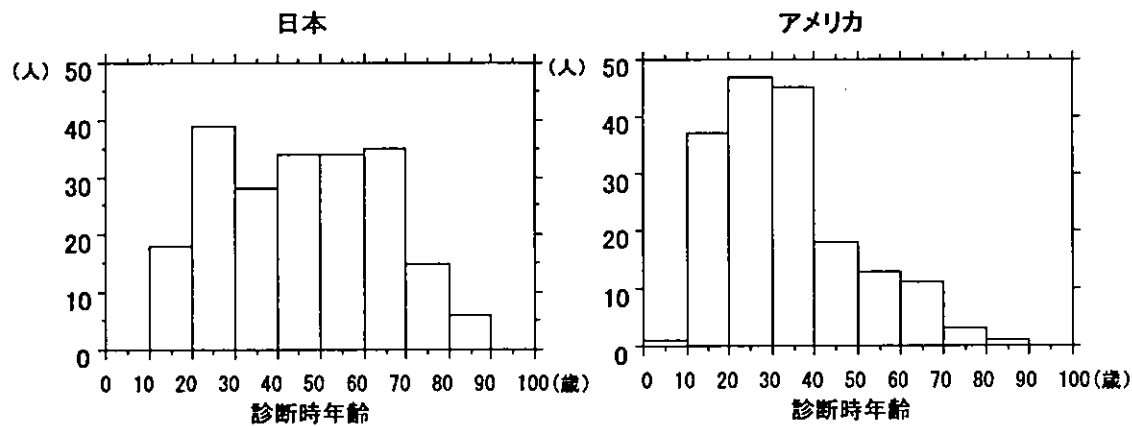


図1 日本とアメリカにおけるPNH患者の診断時年齢)

## 2) 臨床病歴と自然歴

当班の日米比較調査による診断時の臨床所見と検査所見の比較を表2に示す) 【Ⅲ】。

表2 日本とアメリカにおける診断時の臨床所見と検査所見)

	日本	アメリカ
先行病変	症例数 (%)	症例数 (%)
再生不良性貧血	79 (37.8)	51 (29.0)
骨髄異形成症候群	10 (4.8)	9 (5.1)
初発症状		
ヘモグロビン尿	* 70 (33.5)	88 (50.0)
貧血	* 197 (94.3)	155 (88.1)
白血球 (好中球) 減少	* 151 (72.3)	80 (45.5)
血小板減少	* 132 (63.2)	92 (52.3)
感染症	* 7 (3.4)	24 (13.6)
血栓症	* 13 (6.2)	34 (19.3)
検査所見	Mean ± S.E.	Mean ± S.E.
HGB (g/dL)	* 8.2 ± 0.2	9.7 ± 0.2
網状赤血球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 78.3 ± 6.2	195.3 ± 13.1
白血球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 3475.3 ± 137.5	4947 ± 198.6
好中球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 1781.6 ± 132.5	3005.1 ± 156.4
血小板数 (X 10 <sup>9</sup> /L)	* 96.0 ± 5.8	140.1 ± 8.6
LDH (U/L)	1572.3 ± 91.7	2337.2 ± 405.6

\*; P<0.05

先行病変としてAAを伴う頻度は、日本が37.8%に対しアメリカが29.0%と日本がやや高かったが、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) の頻度は5%前後で差はなかった。

診断時初発症状の頻度は、造血不全症状と考えられる貧血、白血球 (好中球) 減少、血小板減少は日本で有意に高かったが、PNHの古典的症状と考えられるヘモグロビン尿、感染症、血栓症はアメリカで有意に高かった。

診断時検査所見も同様に、造血不全を反映するヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数は日本でより異常低値の傾向を示したのに対し、溶血を反映する網状赤血球、LDHはアメリカでより異常高値の傾向を示した。

当班の日米比較調査による臨床経過の比較についても同様に表3に示す) 【Ⅲ】。

表3 日本とアメリカにおける臨床経過 7)

	日本	アメリカ
合併症	症例数 (%)	症例数 (%)
造血不全	76 (36.4)	58 (33.0)
血栓症	* 9 (4.3)	56 (31.8)
重症感染症	* 19 (9.1)	32 (18.2)
骨髄異形成症候群	8 (3.8)	6 (3.4)
白血病	6 (2.9)	1 (0.6)
腎不全	22 (10.5)	16 (9.1)

\*:  $P < 0.05$ 

経過中の合併症としては、PNHの古典的症状である血栓症、重症感染症は有意にアメリカに多かったものの、造血不全の頻度には差はなかった。

以上のことは、アジア症例では造血不全症状が主体であるのに対し、欧米例では古典的なPNH症状が前面に出ていることを示しているものと思われた。

## 3) 自然寛解

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、その頻度に関しては、イギリスの15%という非常に高い報告もあるものの5) 【III】、フランスの報告6) 【II】でも当班の日米比較調査7) 【III】でもせいぜい5%までであった。これは、診断基準の曖昧さとあいまって、さらに寛解基準の曖昧さが事を複雑にしており、これらの国際的な基準の整備が急務である。イギリスの80例の報告では、自然寛解と診断された12例について可能な限り詳細に解析して、赤血球や好中球でPNHタイプ細胞が消失しても、少数のPNHタイプ細胞がリンパ球には残ることが指摘されている5)。おそらくこれは、リンパ系細胞の寿命が長いために、PNH幹細胞クローンが死滅しても、リンパ系PNHクローンは生き残るものと理解される8)。

## 4) 死因

当班の日米比較調査による死因別統計を表4に示す7) 【III】。

表4 日本とアメリカにおける死因別統計 7)

	日本	アメリカ
死因	症例数 (%)	症例数 (%)
出血	9 (23.7)	4 (10.5)
重症感染症	14 (36.8)	14 (36.8)
血栓症	* 3 (7.9)	16 (42.1)
骨髄異形成症候群/白血病	6 (15.8)	3 (7.9)
腎不全	7 (18.4)	3 (7.9)
癌	2 (5.3)	2 (5.3)
原因不明	0	2 (5.3)

\*:  $P < 0.05$ 

死因別統計の内訳はアジアと欧米では大きく異なっており、アジア症例では出血が多く(10-40%)、血栓症が少ない(10%未満)2,7,9)。一方欧米例では、血栓症が多く(30%以上)、出血が少ない(20%未満)という特徴がある5-7)。

## 5) 生存期間

当班の日米比較調査による診断後の生存率曲線(Kaplan-Meier法)を図2に示す7) 【III】。

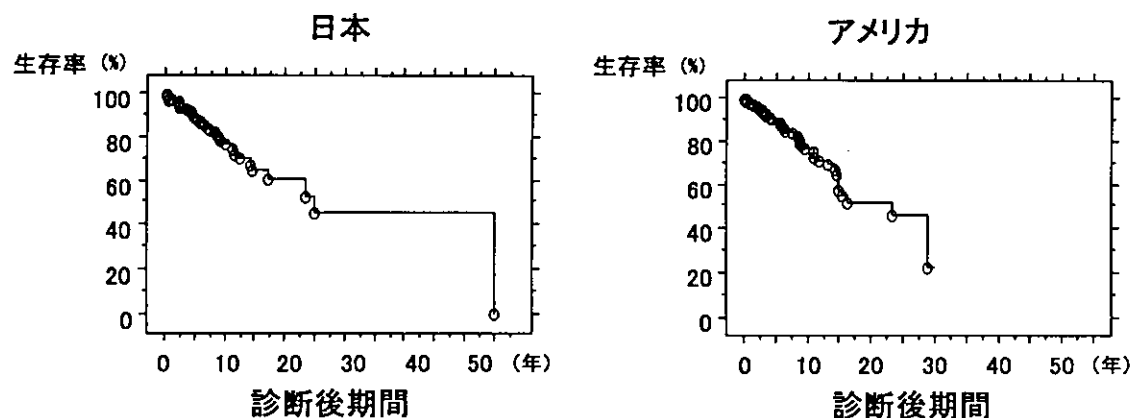


図2 日本とアメリカにおける診断後の生存率曲線 (Kaplan-Meier 法) 7)

診断後の平均生存期間は、日本が32.1年とアメリカの19.4年に対し長かったが、50%生存期間では、日本が25.0年、アメリカが23.3年と差はなく、Kaplan-Meierの生存曲線でも統計的に有意差はなかった。しかしながら、これまでに報告された50%生存期間と比べると、比較的長いものであった(フランス(14.6年)6)【II】、イギリス(10.0年)5)【III】、日本(16.0年)9)【III】、アメリカ小児例(13.5年)10)【III】)。

#### 6) 長期予後

フランスの予後因子の多変量解析(220例)によると、1 血栓症の発症(相対死亡危険率(RR)=10.2) 2 汎血球減少症への進展(RR=5.5) 3 MDS/急性白血病(acute leukemia, AL)の発症(RR=19.1) 4 診断時年齢55才以上(RR=4.0) 5 複数の治療必要症例(RR=2.1) 6 診断時の血小板減少(RR=2.2)の6項目が予後不良因子として示された6)【II】。また一方で、AAから発症のPNHは予後良好であった(RR=0.32)。これらの患者は典型的には免疫抑制剤により一旦造血能が回復しており、その後PNHクローンが出現してくることが多く、クローンの比率は総じて低い。すなわちPNH症状、造血不全症状いずれも緩徐な経過をとり得るのだろうと推察される。また診断時に既に血栓症の既往のある患者の4年生存率は40%と低く、このような症例では診断時から造血幹細胞移植

(hematopoietic stem cell transplantation, HST)を念頭にドナー検索を開始することが推奨される。しかしながらアジア例では欧米例ほど血栓症が多くなく、その一方で造血不全症状が強いなどの特徴があり、欧米の報告をそのまま適応できないことも頭の片隅に入れておかなければならない。

当班の日米比較調査によると、日米に共通する予後不良因子は、1 診断時年齢50才以上 2 診断時重症白血球(好中球)減少症 3 重症感染症の合併であった(表5)7)【III】。米国例のみの因子は1 診断時血栓症の既往 2 診断時MDSの既往 3 血栓症の発症で、本邦例のみの因子は1MDSの発症 2 腎不全の発症であった。血栓症は本邦例においても重篤な合併症であるが、頻度が低く予後不良因子として検出するには至らなかったと思われる。

表5 日本とアメリカにおける生命予後不良因子 7)

	日本		アメリカ	
	P 値	寄与度	P 値	寄与度
診断時				
50才以上	<0.0001	9.5	<0.0001	14.4
重症白血球(好中球)減少症	<0.0001	16.3	<0.0001	30.5
血栓症	0.2	1.3	0.0072	6.1
骨髄異形成症候群の既往	0.7	0.1	0.005	7.7
合併症				
血栓症	0.052	3.6	0.004	5.4
重症感染症	0.0007	10.1	0.03	3.7
骨髄異形成症候群	0.03	4.6	0.9	1.4
腎不全	0.003	7.7	0.4	0.5

## 6. 病因・病態

### 1) 溶血機序

PNHの最初の報告は1866年のGullにさかのぼり11)、1882年Strübingによって就寝後の血管内溶血によるヘモグロビン尿症としての疾患概念が確立された12)。その後Hamにより患者赤血球の補体に対する感受性亢進が指摘されたが13)、溶血の詳細な機序は長らく不明であった。1983年になり補体制御因子であるCD55 (decay accelerating factor, DAF) が患者赤血球で欠損していることが明らかになり14, 15)、続いて補体活性化の後期段階を制御しているCD59 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL) の欠損も判明し16, 17)、PNHの溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。CD55はC3/C5 転換酵素の崩壊を促進することによって補体活性化経路の前半の段階を調節するの対し18)、CD59はC9に作用して膜侵襲複合体 (membrane attack complex, MAC) の形成を阻害する(図3)19, 20)。CD55の遺伝的な欠損症 (Inab 表現型) で、CD59の正常な個体においては補体感受性亢進による溶血はみられない21)。また、逆にCD59の先天性欠損症で、CD55が正常な個体ではPNHと識別できない溶血症状がみられる22)。これらのことから、*PIG-A* 変異によりCD55とCD59の両者が欠損するPNH血球の溶血にはCD59欠損が決定的な役割を果たすと考えられる。PNH患者で、たまたまC9欠損を伴った患者ではPNH赤血球が95%であっても溶血症状を伴わなかったこともこのことを支持する23)。

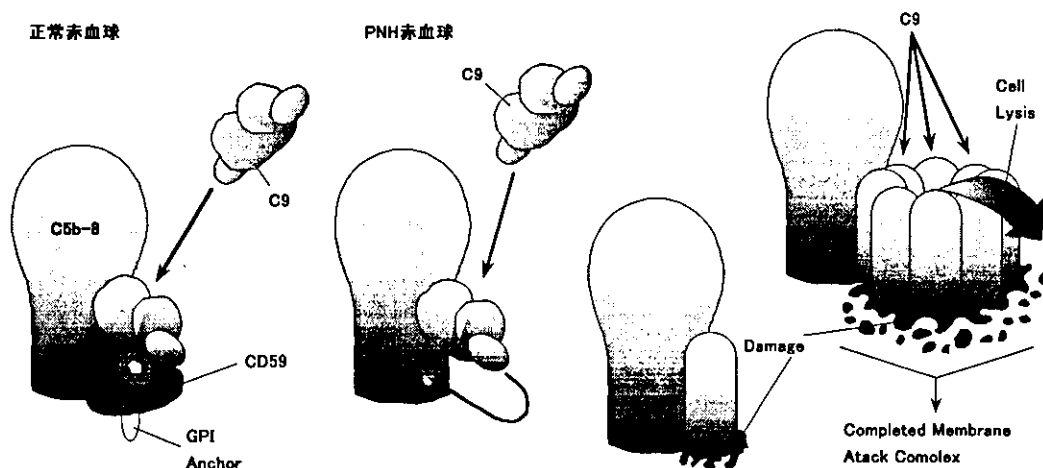


図3 補体溶血のメカニズム

このように、補体に弱いPNH血球の膜異常の詳細は明らかにされたが、補体溶血を誘導する補体活性化機構については不明な点が多い。患者では、平常でもわずかな補体活性化による持続的な溶血がみられるが、感染症、睡眠、手術、妊娠、ビタミンC大量摂取24)、鉄剤投与、輸血など様々な誘因により強い補体活性化が起こると、短時間で大量溶血(溶血発作)をきたす。これら誘因の中でも、臨床的にしばしば問題となるのは感染症である。補体活性化の程度は必ずしも感染症の重症度とは関係なく、軽い上気道炎や胃腸炎でも重篤な溶血発作が誘発される事があり注意を要する。この感染症誘発性溶血は、感染に伴う赤血球膜抗原の変化から隠蔽抗原が露出され、これに対する自己血清中の自然抗体が結合することで補体の古典経路が活性化されるためにPNH血球が選択的溶血をおこすと説明されている25)。

夜間の溶血亢進に関しては、睡眠中の呼吸数減少により血中CO<sub>2</sub>が蓄積し酸性に傾くために補体が活性化されるという説や26, 27)、夜間の腸蠕動運動低下によりLipopolysaccharide (LPS) などエンドトキシン吸収が増大し、これが補体を活性化するという説28)で説明されてきた。また、鉄剤投与による溶血亢進は、血管内溶血による鉄欠乏状態で鉄剤を投与すると造血が促進され、補体に弱いPNH赤血球が増大するためであると理解される。

### 2) 病因遺伝子

PNH血球ではglycosylphosphatidylinositol (GPI) といわれる糖脂質を利用して細胞膜に結合するGPIアンカー型蛋白 (GPI-AP) 全てが欠落していることが判っていたが、個々のGPI-APの構造遺伝子は正常であったので29, 30)、PNH血球におけるGPI-AP欠損の原因はアンカー部分の合成に関わる遺伝子変異と考えられた。木下らは、PNH患者から樹立したBリンパ芽球株の詳細な解析から31)、PNH

の異常はホスファチジルイノシトールにN-アセチルグルコサミンを付加する最初のステップに異常を持つ相補性Class Aの変異であることを突き止め32)、発現クローニング法を用いこの異常を相補する遺伝子 *phosphatidylinositolglycan-class.A* (*PIG-A*) をPNHの責任遺伝子として報告した33-35)。現在までに報告された各国のPNH147例全例で、178の*PIG-A*変異が同定されている(図4)36)。1塩基置換と1塩基挿入・欠失が多く、2塩基までの異常が82%を占めた(表6)。変異様式は多種多様で翻訳領域とスプライス部位に広く分布しhot spotは存在せず、変異の結果フレームシフトを起こす例が57%と大部分を占めた(表6)。23例で複数の異常クローンを認め、うち2例では4種の異常クローンが同一患者から同定され、PNHは従来理解されていたような単クローン性というよりはむしろオリゴクローン性の疾患であることが判った(表6)。

図4 各国のPNH患者147例で同定された178の*PIG-A*遺伝子変異の分布36)

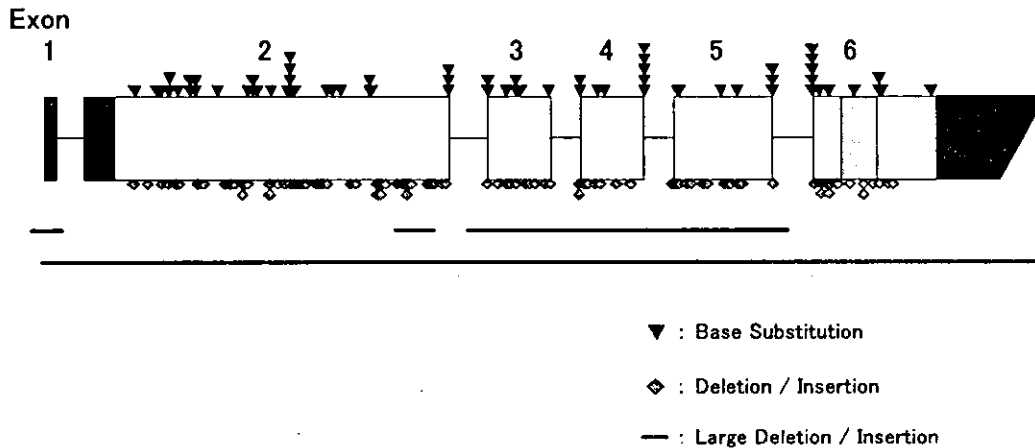


表6 各国のPNH患者147例で同定された178の*PIG-A*遺伝子変異サマリー36)

I. Type		II. Consequence		III. Clonality	
Type	Number	Consequence	Number	Clonality	Number
Base substitution	65	Frameshift	102	Mono	121
Deletion		Missense	32	Oligo	
1 nt	48	Nonsense	18	Two	19
2 nt	10	Altered splicing	22	Three	2
3 nt	13	In-frame		Four	2
Insertion		deletion/insertion	4		
1 nt	20				
2 nt	3				
3 nt	8				
Others	11				
<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>144</b>

nt=nucleotide

### 3) PNHクローン拡大機序

*PIG-A*変異を持ったPNH血液幹細胞クローンが拡大してはじめてPNH特有の様々な症状を発現するわけであるが、マウス相同遺伝子 *Pig-a*を破壊したPNHモデルマウスを作成し、長期間観察しても異常クローンの拡大は観察されないことから、PNHの発症には*PIG-A*変異だけでは不十分だと考えられる37-41)。PNHは汎血球減少を示す例が多く、何らかの造血不全を伴っている。AAの経過中にPNHの発症をみるAA-PNH症候群は古くから知られ、AAとPNHの関連が指摘されてきた42)。従来長期生存が不可能であった重症AAに、抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin, ATG)、抗リンパ球グロブリン(antilymphocyte globulin, ALG)等の免疫抑制療法が開発され、長期生存可能となった。これらのAA患者は免疫学的機序により幹細胞が傷害を受け造血不全が生じたと考えられるが、これらの患者の多くは(13-52%)、PNH血球(1%以上)を持っていることが1990年代に入り相次いで報告されてい



る 43-49) 【Ⅲ】。このことから、PNH クローンは免疫学的障害を受けにくく相対的に増加すると考えられた。

現在考えられている PNH クローンの拡大機序を図 5 に示す。まず造血幹細胞に PIG-A 変異が起こる (Step1)。これは健常人でも比較的良好に起こっていることが最近示されているが 50)、これだけでは PNH クローンは拡大せず PNH の症状も見えてこない。そこに AA で起こるような免疫学的攻撃が加わると、おそらく GPI 陰性幹細胞はこの攻撃から逃れ、PNH クローンの全体に占める割合は相対的に増加する (Step2)。しかしながら、AA から発症してきた PNH や高度な造血不全を伴う PNH では PNH 細胞の割合がせいぜい 30% くらいまでで、その後も急激な増加をすることもなく長期に渡り安定している例がほとんどであることを考えると、これだけでは古典的な PNH (Florid PNH) を説明することは不十分である。おそらく、Step2 で相対的に増加した PNH 幹細胞が造血を支持するために増殖を繰り返す過程で、良性腫瘍的に増殖を誘導するような付加的な異常が加わり、さらなる増加を誘導し最終的に骨髓、末梢血ともに PNH 細胞に凌駕されて病態は完成する (Step3)。

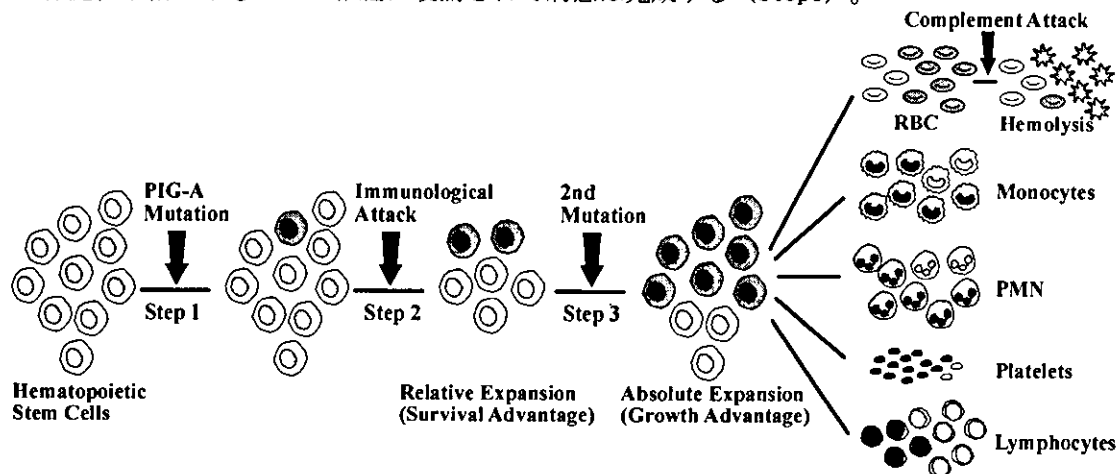


図 5 PNH クローンの拡大機序 - 多段階説

PNH クローンが拡大して症状を呈するには複数の step が必要である。

Step1: PIG-A 変異が造血幹細胞に起こる

Step2: 免疫学的攻撃による正常幹細胞の減少と PNH 幹細胞の相対的増加

Step3: 第 2 の異常による PNH 幹細胞のクローン性拡大

造血障害を引き起こす免疫学的傷害のターゲットとして GPI-AP を介していれば、これを発現する正常幹細胞は傷害されるのに対し、PNH 幹細胞はこの傷害を免れることになり、PNH クローンの拡大機序を説明する上で大変魅力的な説である。

Maciejewski らは、PNH だけでなく GPI 陰性細胞を持つ AA や MDS において、MHC クラス II の DR2 型を持つ症例の頻度が健常者と比較して高いことを報告した 51) 【Ⅲ】。さらに、七島らは、日本の PNH21 症例を調べ、DR2 に含まれる遺伝子型のうち DRB1\*1501 と DRB1\*1502 遺伝子型をそれぞれ 13 例と 6 例の PNH 症例が持つことを報告した 52) 【Ⅲ】。また、これらの症例のうち、13 例は DRB1\*1501-DQA1\*0120-DQB1\*0602 のハプロタイプを持っていた。中尾らは、0.003% 以上の GPI 陰性細胞をもつ MDS (RA) 症例 21 例のうち、19 例が DRB1\*1501 または 1502 遺伝子型を持ち、シクロスポリン療法に対し反応性であることを報告した 53) 【Ⅲ】。以上より、PNH、AA、MDS において、GPI 陰性細胞が免疫学的な機序により増加する原因の遺伝的背景に、MHC クラス II 遺伝子型の関与があり、それらを認識する CD4 陽性 T 細胞が関わっている可能性が示唆された。

木下らは、標的細胞の抗原が GPI-AP の場合と GPI-AP が cofactor として機能している場合についてのモデル実験を組み立て、GPI 欠損細胞は、GPI-AP 由来のペプチドを効率よく MHC クラス II の上に呈示できないこと、GPI 欠損細胞は、コファクターである未知の GPI-AP が欠損するために、陽性細胞に比し CD4 陽性の細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) に対して抵抗性であることを示した 54)。一方、中熊らは自己細胞傷害性リンパ球として NK 細胞を想定し、GPI 陰性細胞は陽性細胞に比し NK 細胞による傷害を受けにくいことを示した 55)。しかしながら、CTL に対して GPI 陰性細胞と陽性細胞の間で差がないという報告もあり 56)、GPI-AP 陰性幹細胞が CTL に対して抵抗性であるかどうかについては結論が出ていない。

Brodsky らにより、GPI 陰性細胞は陽性細胞に比しアポトーシス耐性であるとの報告がなされ、この現象は解決されたかにみえたが 57)、その後耐性の程度は GPI-AP 発現の有無には関係なく、このア

ポト-シス耐性はPNHクローン特有のものではなくAAやMDSなど造血不全症候群に共通の現象であるとの報告が相次いだ(58,59)。その後、アポト-シス耐性についても、PNH患者細胞と健康人細胞との間で差がないとの報告もあり(60)、この点についても未だ混沌としている状態である。

また、七島らはウィルムス腫瘍遺伝子(Willms' tumor gene, *WT1*)がPNH患者の骨髄細胞において、健康者およびAA患者と比較して有意に高発現していることを見出した(52)【Ⅲ】。さらにPNHクローンの増殖(生存)優位性を説明し得る遺伝子として、Schubertらは*early growth response factor 1 (EGR-1)* 遺伝子と*TAX-responsive enhancer element binding protein (TAXREB107)* 遺伝子を(61)、Wareらは*human A1*, *hHR23B*, *Mc1-1*, *RhoA* 遺伝子をそれぞれ報告している(62)。井上らは、12番染色体異常を有し、PNH細胞のクローン性拡大のみられた患者の詳細な解析から、この拡大には*HMGA2/HMGIC* 遺伝子が関与している可能性を示した(63)。興味深いことに、これらの遺伝子のうち、*EGR-1* 遺伝子と*HMGA2/HMGIC* 遺伝子が*RhoA* 遺伝子により調節されているという報告がなされ(64)、個別に候補遺伝子として同定されていた3つの遺伝子が1つの現象としてつながる可能性もでてきた。

## 7. 症 状

### 1) 溶血(ヘモグロビン尿)

古典的なPNH症例では早朝の赤褐色尿(ヘモグロビン尿)を特徴とする。溶血が軽度の場合は尿の着色のみで無症状のこともあるが、大量の赤血球溶血の場合は急性腎不全を起し透析が必要となる場合があり注意を要する。このような溶血の重症度は異常赤血球の絶対量と補体活性化の程度に依存し、溶血量は血清LDHに反映される。ただし、肉眼的ヘモグロビン尿は必ずしも全症例で常に認められるわけではなく、最近の日米比較によると、診断時にヘモグロビン尿を呈する例は米国例では50%であるのに対し本邦例では34%と低率であった(表2)7)【Ⅲ】。また、溶血発作の誘因となる感染症などの症状を併発することがある。

PNHでは高頻度に貧血を認める。先の日米比較調査では、本邦での貧血の頻度は94%(米国88%)、ヘモグロビン濃度は平均8.2 g/dl(米国9.7g/dl)であった。米国に比べ本邦のPNHは貧血傾向が強いが、これは本邦症例で造血不全を合併しやすいことを反映していると考えられる。

溶血により放出される遊離ヘモグロビンは、PNHの様々な症状に少なからず影響している。PNH患者は嚥下困難と胸部の痛み(食道痙攣)を訴えることがあるが、しばしば溶血発作(ヘモグロビン尿)と連動する。従来は上部消化管の微小血栓によると理解されてきたが、溶血による遊離ヘモグロビンが一酸化窒素(NO)を吸着するためと考えられる。NOには平滑筋を弛緩させる作用があるが、溶血によりヘモグロビンが遊離すると、大量のNOを容易に吸着し、その結果として平滑筋の収縮をもたらすわけである(65)。このような患者の食道内圧を測定すると過度の収縮を起こしており、NOの供給源となるニトログリセリン製剤やNO産生を促進するSildenafil(Viagra)の投与によって症状が軽快する症例が多いことから明らかである。また男性患者によく尋ねてみると、ヘモグロビン尿を来している時に勃起障害またはインポテンツになっていることが多い。これも遊離ヘモグロビンによるNOの吸着が原因と考えられる。

### 2) 造血不全

PNHにおける造血障害は古くから知られており、DacieとLewisはAAとして発症し、その経過中にPNHに特徴的な症状を示す症例が少なからず存在することに注目し、これをAA-PNH症候群と命名した(42)。免疫抑制療法の進歩に伴い長期生存が可能となったAA患者の多くは、晩期合併症としてPNHを発症してくることが判ってきた。

井上らの集計によると(66)、1988年から1990年の間に報告された3編の論文を合わせると、総計700例を超すAA患者の4-9%が古典的診断法によるPNHに進展するというものであった(67-69)。1994年から1995年になるとフローサイトメトリが普及し、1%以上のPNH血球(好中球ないしは赤血球)を持つAAの割合は35-52%と非常に高いものであった(43-45)。1998年から1999年にも同様の手法を用いた報告がなされ、15-29%というものであった(46-48)。さらに最近になり、微小PNHタイプ細胞を検出するための鋭敏な方法(0.003-1%)を用いると、67-89%の未治療AA患者がPNHタイプ細胞を有していると報告されている(49,70)。

日米比較によると、診断時にAAの既往のある症例は、診断時の白血球(好中球)減少、血小板減少とともに本邦例に多かった(表2)7)【Ⅲ】。このことはアジア症例ではAAとの関連性がより深いという従来の報告と一致するものであるが、その一方晩期の造血不全の合併頻度には差がなかった(表2)。西村らによる9例のPNH症例におけるPNHクローンの6-10年後の追跡調査によると、晩期造血不全を伴う症例を注意深く観察すると、その経過観察期間はその他の症例に比して有意に長く、

PNH タイプ細胞の割合も低下していることから、晩期の造血不全はPNH クローンの増殖寿命が尽きた果ての終末像のように思われた71)【Ⅲ】。

### 3) 異常造血

朝長らは40例の自験MDS症例を解析し、4例(10%)に明らかなPNH赤血球および好中球(10%以上)を見いだした72)【Ⅲ】。中尾らは上述の鋭敏法(0.003%以上)を用いて検索したところ、119例のMDS(RA)症例中21例(17.6%)にPNHタイプ細胞を検出した53)【Ⅲ】。

日米比較によると、MDSからの移行率(5%前後)(表2)ならびにMDSの合併率(3-4%)(表3)ともに日米間で差はなかった7)【Ⅲ】。Aratenらは46例の自験PNH症例を後方視的に解析したところ、11例(24%)に染色体異常を認めた73)【Ⅲ】。しかしながら、この11例のうち7例では経過とともに染色体異常クローンの割合は減少していった。さらに病理学的形態異常に関しては、de novo MDSと比較すると程度は軽いものの、染色体異常の有無に関わらず、形態異常はPNH共通の所見として認められた。また、これらの症例から白血病に移行したものはなかった。以上のように、PNHにおけるMDS所見は必ずしも悪性を意味するものではないようである。その一方で、PNHから白血病への移行も多いわけであるが、PNHにおけるMDS所見と白血病進展との関連ははっきりしない。

PNHからの白血病への進展については、これまで5-15%くらいと考えられてきたが、日米比較では3%程度と従来の報告より低率であった(表3)7)【Ⅲ】。Harrisらによる、1962年以降に報告された119例のPNHからの白血病発症例のまとめによると、うち104例が非リンパ性と圧倒的に多かった。経過の追えた1760例のPNH症例のうち、白血病を発症したのは16例(1%)で、死亡した288例中白血病死は13例(5%)であった74)【Ⅲ】。染色体検査の行われた32例中、染色体異常を持つものは7例で、この7例中5例がPNHクローンであった。PNHから白血病が発症した場合、通常は白血病細胞はGPI陰性で、PNH赤血球の消失がまず先行し、一定期間の骨髓異形成期が同定できることが多い。

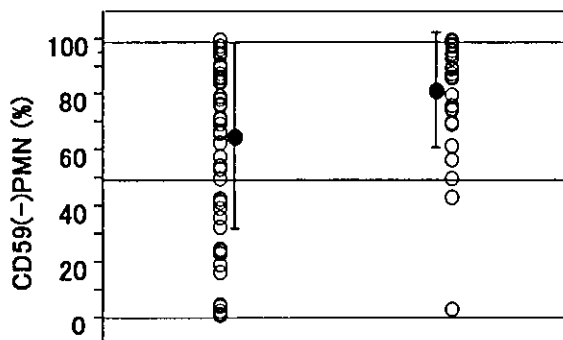
### 4) 血栓症

血栓症は他の溶血性貧血にはないPNHに特異的な合併症で、その多くは深部静脈血栓症の形をとる。頻度が高く重篤な血栓部位としては、腹腔内(Budd-Chiari症候群、腸間膜静脈)や頭蓋内(脳静脈)であるが、特殊な部位(皮膚静脈、副辜丸静脈)にも起こる。日米比較によると、米国例では初発症状の19%が血栓症であるのに対して、本邦例では6%に過ぎなかった(表2)。発症後の合併症ならびに死因を含めた全経過でも、米国例の38%に対して、本邦例は10%と有意に低頻度であった(表7)。

表7 日本とアメリカにおける血栓症の頻度

	アメリカ (%)	日本 (%)	P値
Evidence of thrombosis	66/176 (37.5)	21/209 (10.0)	<0.0001
Thrombosis at diagnosis	34/176 (19.3)	13/209 (6.2)	<0.0001
Thrombosis as a complication	56/176 (31.8)	9/209 (4.3)	<0.0001
Thrombosis as a cause of death	16/38 (42.1)	3/38 (7.9)	0.0006

血栓症発症の機序については、今のところ十分に解明されているとはいえない。赤血球が溶血すると、phosphatidyl serine (PS) が露出し血栓形成の引き金となり得る75)。また、血小板自身もCD59等の補体制御因子を欠損しており、血小板表面で補体が活性化されると容易に血栓傾向に傾く76)。さらに、PNHの単球や好中球ではGPI-APであるウロキナーゼ・レセプターが欠損するが、その反面可溶性のウロキナーゼ・レセプターが血中に増加しており、これが競合的に働き線溶系を抑制し、血栓傾向に傾くという報告もある77)。以上のどれもがおそらく正しいと思われるが、今回の日米比較により、血栓症を経過中に発症した米国例では発症しない例に比べ、明らかに赤血球と好中球分画のPNH細胞の割合が高かった(図6)7)【Ⅲ】。血栓症を発症した例のほとんどは50%以上の異常好中球を有する症例であり、同様の結果が別々の施設からも報告されている78,79)。それでは本邦例ではどうかというと、50%以上の異常好中球が存在しても、決して血栓症を起こし易いということはなく、おそらく人種間で血栓症関連遺伝子群の先天性変異等によりリスクに違いがあるものと思われる。



全経過における血栓症の既往    -                    +

図6 アメリカPNH患者の好中球CD59欠損率と血栓症 7)

## 8. 検査

### 1) フローサイトメトリ

#### (1) PNHタイプ血球の検出法

PNHタイプ赤血球（補体感受性赤血球）の検出には、Ham試験（酸性化血清溶血試験）と砂糖水試験（または蔗糖溶血試験）が主に用いられてきた。Ham試験は、酸性化（pH6.5-7.0）することにより補体を活性化した血清を用い、補体による溶血度を測定する検査である（80）。砂糖水試験というのは、イオン強度を下げることにより赤血球に吸着された補体と赤血球膜との結合性を高め、補体溶血を測定する検査である（81）。いずれも、5-10%以上の溶血で陽性と判定し、古典的なPNH症例の場合は10-80%の溶血を示す。Ham試験の方が特異性は高く、砂糖水試験では、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血などで偽陽性を示すことがある。また、hereditary erythroblast multinuclearity associated with a positive acidified serum test (HEMPAS) という極めて稀な先天性貧血（CDA II型）でHam試験陽性、砂糖水試験陰性を呈することは有名である。これは、患者赤血球がHEMPAS抗原を持ち、健常者血清中にはHEMPAS抗体（IgM）が存在するため、自己血清か、自己赤血球で吸着した血清を用いると反応は陰性化するもので、PNHとは鑑別可能である。

上記と同様の原理で、希釈血清補体系列を用いた溶血反応により得られた補体溶血感受性曲線を解析する補体溶血感受性試験（complement lysis sensitivity test, CLSテスト）が、Rosse & Dacieにより開発され（82）、かなりの症例で補体感受性赤血球（type III）と正常赤血球（type I）との中間の感受性を持つ赤血球（type II）が存在することが示された。このことはPNHがオリゴクローン性の疾患であることを示唆するものであるが、実際にPIG-A遺伝子変異の解析からもこのことが支持されている（36）。

上述のようにPNH赤血球では補体感受性が亢進していることが古くからわかっていたが、なぜ補体感受性が亢進するのかという機序は長らく不明であった。1983年になり補体制御因子であるCD55

（DAF）が患者赤血球で欠損していることが明らかになり（14, 15）、続いてCD59の欠損も判明し（16, 17）、PNHの溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。ほぼ同時期に、PNH血球ではこれらの蛋白のみならず様々な蛋白が欠損していることが相次いで判明し、これらの欠損蛋白は全てGPIといわれる糖脂質を介して細胞膜に結合するGPI-APと呼ばれる蛋白群であった。PNH血球で欠損しているGPI-APを表8に示す。

表 8 PNH 血球で欠損している GPI-AP

蛋白	発現分布
<b>補体制御因子</b>	
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	All
Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59, MACIF, HRF20)	All
<b>酵素</b>	
Acetylcholinesterase (AChE)	E
Neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	G
5'-ectonucleotidase (CD73)	L
ADP ribose hydrase (CD157, Ecto-enzyme)	Str, G, Mo
<b>レセプター</b>	
Fcγ receptor IIIB (CD16B)	G
Urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR, CD87)	G, Mo
Endotoxin binding protein receptor (CD14)	Mo, Ma
<b>接着因子</b>	
Lymphocyte function-associated antigen-3 (LFA-3, CD58)	E, G, L
Blast-1 (CD48)	L, Mo
CD66b (formerly CD67), CD66c	G
CD108 (JHM blood group antigen)	E
GPI-80	G
<b>その他</b>	
Campath-1 (CD52)	L, Mo
CD24	G, L
Thy-1 (CD90)	Stm
CD109	L, P
p50-80	G
GP500	P
GP175	P
Eosinophil-derived neurotoxin	G
Cellular prion protein	G, Mo, P

(All: 全血球系統、E: 赤血球、G: 顆粒球、L: リンパ球、Mo: 単球、Ma: マクロファージ、P: 血小板、Stm: 骨髄幹細胞、Str: 骨髄ストローマ)

これらの蛋白に対する標識抗体を用いて PNH タイプ血球を検出するフローサイトメトリ法が、1990年代に入り普及し、世界的に診断の主流となりつつある。用いる抗体としては、DAF と CD59 が全血球に発現しており、汎用されている。七島らと Rosse らのグループはそれぞれ、これらの抗体を用いて、CLS テストで検出される Type II 赤血球とほぼ対応する中間型発現赤血球が検出されることを示した (83, 84)。GPI 欠損細胞の割合は各血球系統でまちまちであるが、一般的には好中球、赤血球、リンパ球の順に欠損細胞の割合が高いと報告されている (85)。実際に日米比較でも、初回解析時 (診断時) の CD59 の欠損率は、日本では好中球で  $42.8 \pm 3.7\%$  ( $n=90$ )、赤血球で  $37.8 \pm 2.4\%$  ( $n=151$ )、リンパ球で  $18.1 \pm 3.3\%$  であった (図 7) 7) 【III】。アメリカでは好中球で  $68.6 \pm 3.3\%$  ( $n=98$ )、赤血球で  $45.0 \pm 2.3\%$  ( $n=164$ )、リンパ球で  $21.6 \pm 2.7\%$  であった。各血球系統別に欠損率を比較してみると、日米いずれにおいても、好中球、赤血球、リンパ球の順に高かったが、日本とアメリカを比較すると赤血球と好中球においてアメリカが有意に高かった (赤血球;  $P=0.03$ , 好中球;  $P<0.0001$ )。また中熊らは、AA から PNH を発症したまさにその瞬間をとらえ、一般的に PNH タイプ血球は、骨髄細胞、末梢血白血球、赤血球の順に出現すると報告している (86)。すなわち、PNH タイプ血球を早期に検出するためには、末梢血好中球を用いることが推奨される (ただし、0.1%以下の微少の PNH 型血球の場合には、好中球よりも赤血球を対象とした方が検出感度が高い)。さらに、好中球は輸血の影響を受けないので、PNH タイプ血球の比率を経過観察する上でも推奨される。

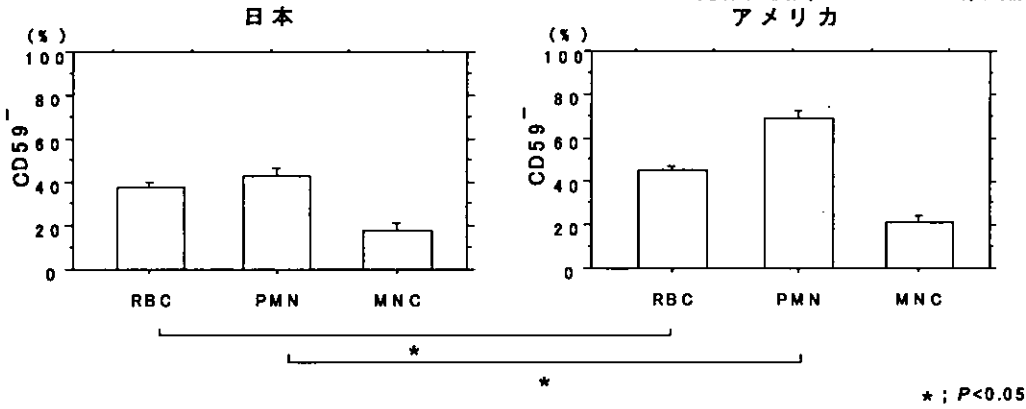


図7 日本とアメリカのPNH患者における初回解析時のCD59欠損率)

(2) PNHタイプ血球の推移と臨床症状

日米比較において、先行病変、初発症状、合併症などの諸症状を伴うものと伴わないものとで、赤血球と好中球における初回解析時のCD59欠損率を比較したところ、造血不全症状と考えられるAAの先行、初発時白血球減少、血小板減少を伴う症例は欠損率が低い傾向にあり、一方PNHの古典的症状と考えられる初発時ヘモグロビン尿、感染症、血栓症、貧血や血栓症合併例では欠損率が高い傾向を認めたが、診断時年齢や造血不全の合併には、明らかな傾向は認めなかった(図8) 7) 【III】。

発症後のPNHタイプ血球の拡大過程を検証するために、初回解析と最終解析の期間が少なくとも1年以上(range:1-9年)あいている症例についてCD59欠損率の増減を比較した(図9) 7) 【III】。日本の赤血球と好中球における欠損率は、それぞれ初回解析時が39.6±3.7%(n=56)と40.0±8.3%(n=22)、最終解析時が40.5±4.5%(P=NS)と50.7±8.6%(P=NS)と有意な増減は示さなかった(図9)。アメリカの赤血球と好中球においても、それぞれ初回解析時が55.3±4.0%(n=52)と75.2±4.2%(n=42)、最終解析時が58.3±4.3%(P=NS)と74.1±4.7%(P=NS)と有意な増減は示さなかった(図9)。しかし、症例ごとにPNH細胞の割合は様々で、その増減も赤血球で72%増加したものから99%減少したものまで、好中球で98%増加したものから99%減少したものまでであった。

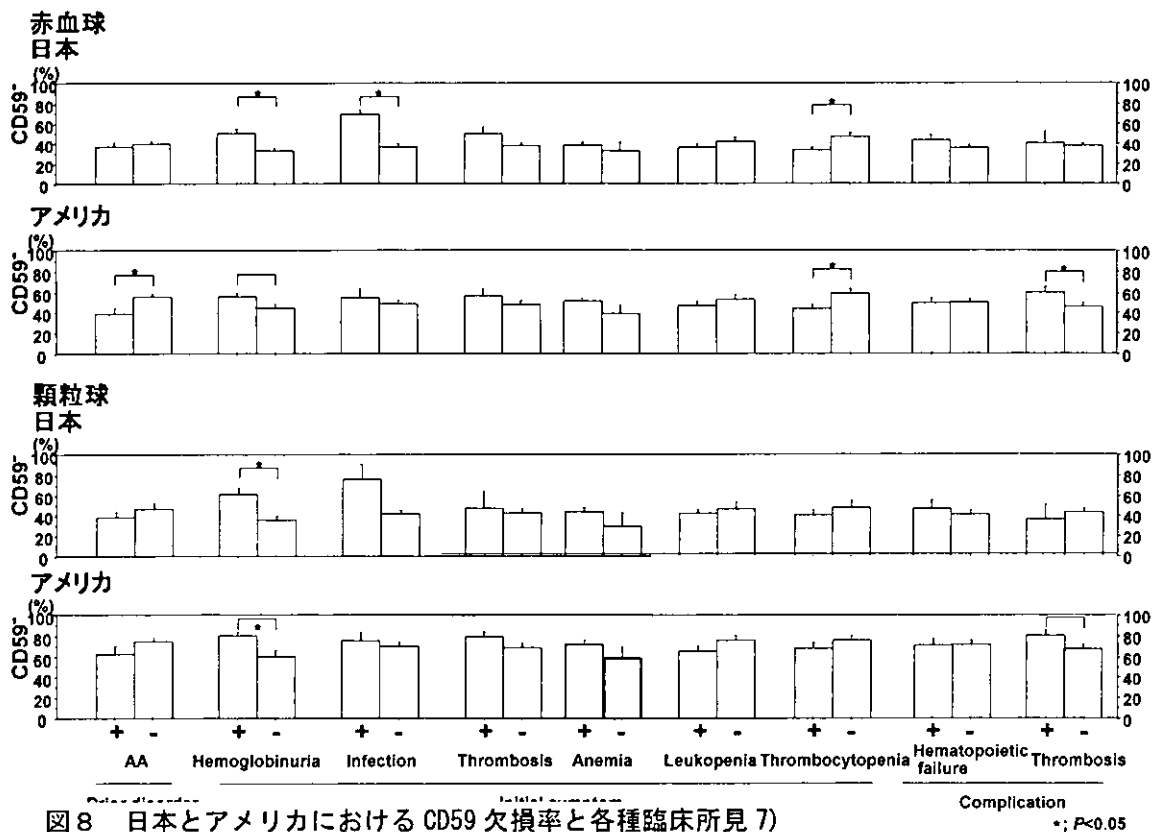


図8 日本とアメリカにおけるCD59欠損率と各種臨床所見)

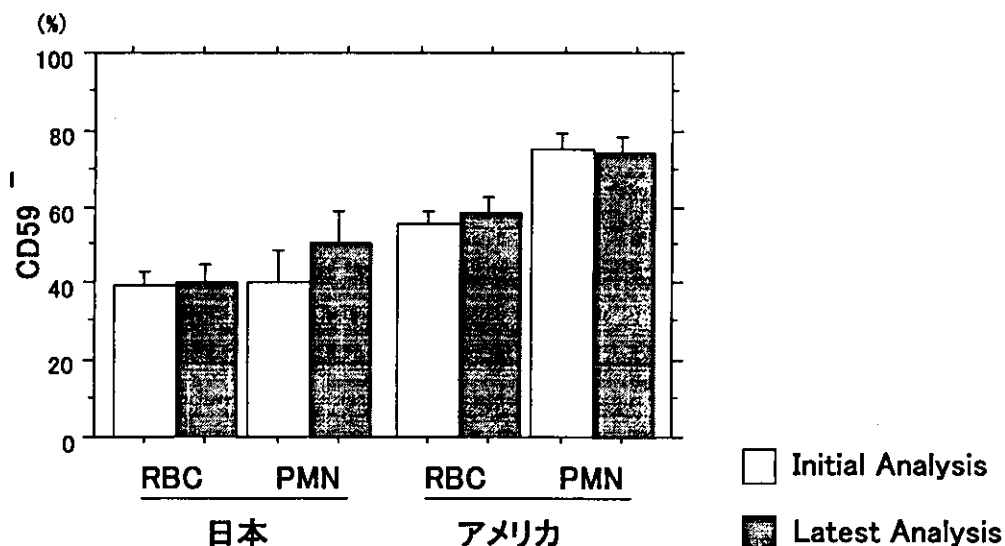


図9 日本とアメリカにおけるPNH患者のCD59欠損率の変遷7)

PNHタイプ血球は、患者全集団で見るとこれまでの予想に反して発症後には拡大傾向を示さなかったもので、図8と同様の先行病変、初発症状、合併症などの因子別にPNHタイプ血球のCD59欠損率の増減を比較した。すると、経過中に造血不全を合併した症例(hypo PNH)とそうでない症例(de novo PNH)に分けて比較した時、好中球における欠損率の増減は、hypo PNHでは日本で $8.9 \pm 10.1\%$  (n=22)の減少、アメリカで $14.7 \pm 8.3\%$  (n=42)と減少したのに対し、de novo PNHでは日本で $21.8 \pm 9.7\%$ の増加、アメリカで $5.0 \pm 3.1\%$ 増加した(図10)7)【III】。またこの2群の増減の間には、日本(P=0.02)とアメリカ(P=0.04)とともに有意な差を認めた(図10)。このことは、一般的にはPNHタイプ血球は緩やかな増加傾向を示すが、その終末像として造血不全を伴ってくると逆に減少傾向を示し、全体としては横ばいになるものと理解される71)。

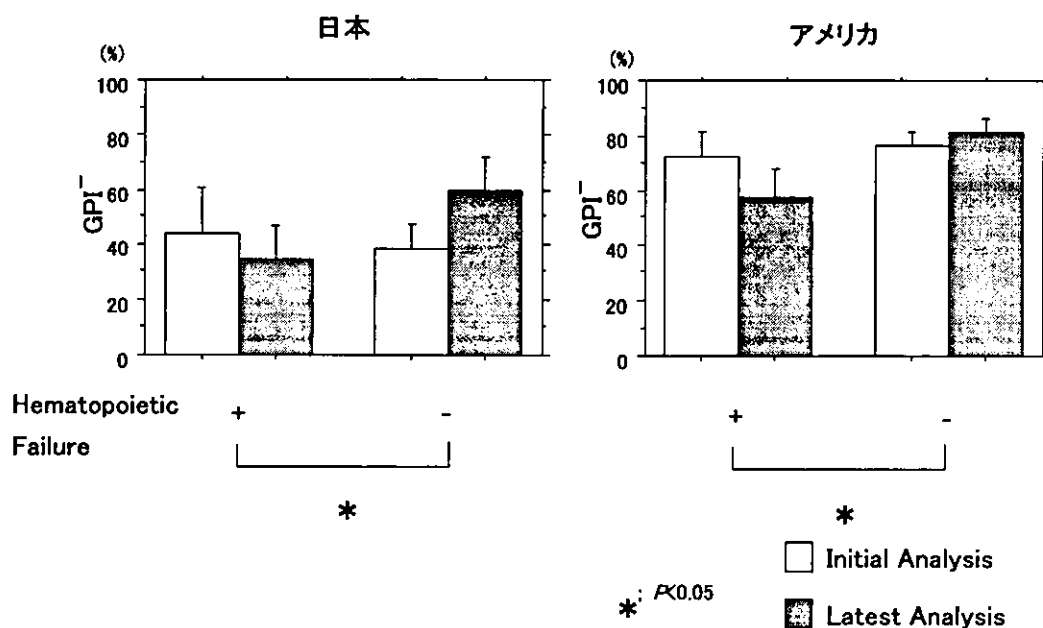


図10 日本とアメリカのPNH患者における造血不全合併の有無とCD59欠損率の変遷7)

(3) 微少PNHタイプ血球の意義

これまで述べてきたように、AAの経過中にPNHの発症をみるAA-PNH症候群は古くから知られ、AAとPNHの関連が指摘されてきた42)。治療法の進歩に伴い長期生存が可能となったAA患者の多くは(13-52%)、PNH血球(1%以上)を持っていることが判っていた43-49)。Aratenらは、CD59とDAFの

二重染色法を用いたより鋭敏なフローサイトメトリ法を確立し、9人の健常人から平均  $22/10^3$  細胞の GPI 陰性細胞を検出した 50) 【Ⅲ】。比較的 *PIG-A* 遺伝子変異の頻度の高いエクソン 2 と 6 のみの解析で、9 例中 6 例に *PIG-A* 変異を同定した。そのうちの 1 例では、164 日後にも同じ遺伝子変異が確認され、このことは健常人に存在する *PIG-A* 変異も長期生存 (幼弱) 細胞に起こっていることを示唆するものである。しかしながら、*de novo* PNH のように、造血幹細胞に変異が起こっているのかどうかは不明であるし、少なくとも健常人の正常骨髄環境では PNH タイプ血球は拡大しないことを示唆しているようである。

そこで、中尾らは Araten の二重染色法を用い、微少 PNH タイプ血球 (0.003%以上) の詳細な検索を行い、100 例の AA 患者における GPI 陰性細胞の解析より、88.6% (31/35) の未治療例が GPI 陰性細胞を保有しており、既治療例でも治療後 5 年以内のものは 68.6% (6/11) と、5 年以上の 20.4%

(10/49) に比して高率であること、さらに治療前後で経過の追えた 19 例のうち回復した 15 例については全体として PNH タイプ血球のサイズは拡大しているものの、全体に占める割合としては減少していることを見出した 49) 【Ⅲ】。

さらに中尾らは MDS についても解析し、119 例の RA 中 21 例 (17.6%) に PNH タイプ血球 (PNH<sup>+</sup>RA) を検出し、PNH<sup>+</sup>RA に比べ総じて良性 (染色体異常; 4.8% vs 32.8%、急性白血病への進展; 0% vs 6.2%、シクロスポリン (cyclosporine A, CyA) 反応性; 77.8% vs 0%、HLA-DRB1\*15<sup>+</sup>; 90.5% vs 18.5%) であることを見出した 53) 【Ⅲ】。このような微少 PNH タイプ血球の検出は長期予後を予測したり、免疫抑制療法の適応を考慮する上で非常に有用であるが、これらの症例のほとんどが PNH に進展していくわけではないので、PNH におけるこの微少タイプ血球の存在意義ははっきりしない。

## 9. 治療指針

### 1) 治療薬・治療法

#### (1) 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬としては Prednisolone が広く用いられているが、他のステロイドと比較検討した報告はない。Prednisolone は明らかな溶血がみられる患者に有効であるが、骨髄低形成を認める場合には有効ではないことが多い。また、投与方法については 15-40mg/日の隔日投与が効果 (有効率 67%: 12/18 例) および副作用の面で優れているとする報告がある 87) 【Ⅲ】。Prednisolone 60mg/日の隔日投与で開始し、20-40mg/日を維持量とした場合の有効率は 58% (11/19 例) であった 88)

【Ⅲ】。本邦の厚生省 (当時) 特発性造血障害調査研究班の多施設共同プロスペクティブ研究によると、Prednisolone 投与群 (最初の 2 週間は 30mg/日、3-4 週は 20mg/日、それ以降は 5-15mg/日) の有効率は 36% であった 89) 【Ⅲ】。

#### (2) 蛋白同化ステロイド薬

蛋白同化ステロイド薬は骨髄低形成を呈する PNH に有効であるといわれており、少なくとも約 50% の症例で何らかの有効性がみられている 87, 90) 【Ⅲ】。本邦の厚生省 (当時) 特発性造血障害調査研究班の結果では、Fluoxymesterone 投与群 (最初の 2 週間は 20-30mg/日、3-4 週は 15-20mg/日、それ以降は 5-15mg/日) の有効率は 45% であり、無治療群と比べ有意な赤血球数の増加が認められた 89) 【Ⅲ】。

蛋白同化ステロイド薬としては Fluoxymesterone が用いられることが多いが、本剤が最も有用であるというエビデンスはない。また、蛋白同化ステロイド薬の長期投与例においては補体感受性赤血球の割合が増加する症例があるので、その割合をモニターする事も重要である 91)。Danazole は副腎皮質ステロイド薬や Fluoxymesterone が無効の PNH 症例に有効だとする報告 (5 例中 4 例で貧血や血小板減少の改善) があり 92) 【Ⅲ】、他の蛋白同化ステロイド薬が無効であった PNH 例に対して試みる価値がある薬剤と思われるが、今後データの集積が必要である。

#### (3) 免疫抑制剤

Van Kamp らは 4 例の PNH 患者に対して CyA を投与したところ、AA-PNH 症候群を呈した 2 例中 1 例で CyA 投与により血球数が増加した 93) 【Ⅲ】。無効であった 1 例は、ATG と Androgen の投与により改善した。古典的な PNH を呈した 2 例はいずれも無効であった。Paquette らは 7 例の PNH 患者に ATG を投与したところ、3 例で血球数の増加を認め有効と考えられた 94) 【Ⅲ】。有効例はすべて血小板数  $30000/\mu\text{L}$  未満の骨髄低形成例であり、溶血の程度は軽い症例であった。このように骨髄低形成を伴う PNH に対して免疫抑制療法が有効であることは、PNH にみられる骨髄低形成が免疫学的機序に基づ



くものであることを示唆している。いずれにしても、免疫抑制療法についてもさらなるデータの集積が必要であろうと思われる。

#### (4) 輸血療法

高度な貧血に対しては時に輸血を必要とするが、その原因が溶血の場合には、輸血を治療の軸にするか、Prednisolone を軸にするかは議論のわかれるところである。しかしながら、感染症などに伴って急激に溶血が生じ、ヘモグロビンが著しく低下すれば輸血を余儀なくされる。又、骨髄低形成を来たす場合には定期的な輸血を要する場合もある。輸血の際、血漿に含まれる補体や免疫グロブリンなどを除去した洗浄赤血球輸血が用いられてきたが、通常の赤血球輸血で実際に溶血をもたらせた事例は極めて少ないとの報告があり 95) 【III】、洗浄赤血球輸血が本当に必要であるか疑問視されている。一般的に用いられている赤血球濃厚液 (MAP) は血漿成分が僅かなので、これで支障は生じないように思われる。輸血を比較的多量に行ってヘモグロビンレベルを上昇させれば、異常PNH血球の産生が抑制され、正常赤血球の比率が相対的に増えて、溶血が抑えられることも理論的には考えられるが実際にどれほど有効か明確でなく、輸血による鉄過剰も懸念されるので、溶血予防という目的としての輸血は一般的な治療法とは言い難い。

#### (5) 造血幹細胞移植 (HST)

現在のところ HST が PNH に対する唯一の根治療法であるが、これまでの治療成績を表 9 に示す。Saso らは、1978 年から 1995 年の間に移植され、International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) に登録された 57 症例について、その移植成績を解析した 96) 【III】。49 例の患者が、移植前に中央値 40 単位 (1-130 単位) の輸血を受けていた。移植前処置は様々であったが、Busulfan と Cyclophosphamide あるいは Cyclophosphamide と放射線を用いた症例が多かった。ドナーは、一卵性同胞 2 例、HLA 適合同胞 48 例、HLA 適合非血縁者 6 例、血清学的 HLA 適合血縁者 1 例で、移植生着率は 77% であった。一卵性同胞間移植の 2 例はいずれも生存しており、HLA 適合同胞間移植の 2 年生存率は 58% であった。非同胞間移植を受けた 7 例では、生存は僅か 1 例であった。急性 GVHD (graft-versus-host-disease, 移植片対宿主病) (grade II 以上)、慢性 GVHD の頻度は、それぞれ 34% と 33% であった。死因としては、拒絶 (7 例)、間質性肺炎 (4 例)、GVHD (3 例)、感染 (3 例)、成人呼吸窮迫症候群 (2 例)、出血 (1 例) であった。以上の成績から、HST による PNH 患者の治療率は約 50% で、非血縁者間移植の成績は不良と結論している。しかしながらその後、HLA 適合同胞間移植で 7 例全例が生存しているとの報告や 97) 【III】、T 細胞を除去した非血縁者間移植で 3 例全例が成功したとの報告がある 98) 【III】。

PNH に対する HST の明確な適応基準は今のところない。PNH は一部の症例を除き、一般的に長期予後良好な疾患であるために、移植の適応は慎重に検討されなければならない。また PNH ではその経過中に自然寛解することが知られており 5-7)、これがさらに移植適応の判断を難しくしている。実際の移植例をみると、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する症例に施行されているようである。理論的には、移植しない場合の予測疾患関連死亡率が予測移植関連死亡率を上回る場合が移植の適応となり得る。Socie らによると、診断時に既に血栓症の既往のある患者の 4 年生存率は 40% と低く 6) 【II】、このような症例では診断時から HST を念頭にドナー 検索を開始することが推奨される。おそらく、長期予後の項目で述べた予後不良因子 (年齢を除く) が、移植適応の検討対象になるものと思われる。しかし今後、移植適応を明確に提示するためには、移植例と非移植例の比較検討が必要である。

最近、HLA 適合同胞より骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植を受け、PNH が寛解した症例が報告された 99) 【III】。これをうけて Childs らは、5 例の PNH 患者に対して骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植を行った 100) 【III】。4 例が HLA 適合同胞間移植、1 例が HLA 適合血縁者間移植であった。5 例全例が生存、寛解 (好中球と赤血球の PNH 細胞が消失) 中で (中央観察期間 356 日)、輸血も必要なくなった。3 例の血栓既往例では、PNH 細胞が消失後、抗凝固療法が中止となり、血栓は再発していない。1 例の女性患者では、移植後卵巣機能が保持されており、合併症なく妊娠、出産を終えた。このように、PNH に対してはむしろ骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植の方が有利で、PNH の移植適応拡大につながる可能性が期待できるかもしれない。一方、ドイツのグループは重症 PNH 7 例にフルダラビンと 2 Gy の TBI の前処置で末梢血幹細胞を用いたいわゆるミニ移植を施行し、4 例生存しているが、3 例 (いずれも非血縁者間移植) の移植関連死の成績を報告している 101) 【III】。非血縁者間の骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植では移植関連死のさらなる低下が今後の課題であろう。

表9 PNHに対する造血幹細胞移植成績

著者	患者数	ドナー		生存者数
Szer J et al(102)	4	HLA 適合同胞	3	3
		一卵性同胞	1	1
Antin JH et al(103)	4	HLA 適合同胞	4	4
Kolb HJ et al(104)	2	HLA 適合同胞	1	1
		一卵性同胞	1	1
Kawahara K et al(105)	9	HLA 適合同胞	6	6
		一卵性同胞	2	2
		HLA 非適合血縁者	1	0
Bemba M et al(106)	16	HLA 適合同胞	16	9
Saso R et al(96)	57	HLA 適合同胞	48	27
		一卵性同胞	2	2
		HLA 適合血縁者	1	0
		HLA 適合非血縁者	6	1
Raiola AM et al(97)	7	HLA 適合同胞	7	7
Woodard P et al (98)	3	HLA 適合非血縁者	3	3
Suenaga K et al(99)	1	HLA 適合同胞	1	1
Takahashi Y et al(100)	5	HLA 適合同胞	4	4
		HLA 適合血縁者	1	1
総計	108	HLA 適合同胞	90	62
		一卵性同胞	6	6
		血縁者	3	1
		HLA 適合非血縁者	9	4

\*骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植、その他は全て骨髓移植

## (6) 鉄剤・葉酸

溶血の強いPNHではヘモグロビン尿、ヘモジデリン尿を来し鉄を喪失するため、多くの症例で鉄欠乏状態となっている。したがって鉄剤の経口投与は有効と考えられるが、投与後にヘモグロビン尿が増悪する可能性があるため注意が必要である。これは、鉄剤投与により補体感受性の高いPNH赤血球の産生が亢進するためと考えられる。鉄剤投与は軽症例では差し控えるのが望ましいが、経過の長い症例や重症例では輸血量を軽減することが期待されるので投与すべきと考えられる。その際は少量から開始し、溶血の誘発を慎重に観察する必要がある。鉄剤投与により溶血が誘発される場合は、輸血によって赤血球産生を抑制しながら鉄を補充していくことも試みてよい。溶血の強いPNHでは、恒常的に赤血球産生が亢進しているため、葉酸の投与も必要であろう。

## 2) 治療方針

## (1) 溶血発作の治療

慢性溶血に対して副腎皮質ホルモンを用いるべきか、また急性発作に対して副腎皮質ホルモンを一時的に増量するかは議論のわかれるところであるが、溶血発作時の治療のポイントは、貧血の改善、腎不全の予防、および誘因の除去である。補液による尿量確保（血中遊離ヘモグロビンの排泄促進）、ハプトグロビン投与（血中遊離ヘモグロビン代謝促進）、必要に応じて赤血球輸血を行なう。輸血は貧血の改善効果のみならず、ヘモグロビン濃度を一定値（9 g/dl程度）以上保つ事で、負の造血フィードバックにより補体に弱いPNH赤血球産生を抑制でき、溶血の軽減に有効である。溶血発作の誘因は、特殊な状況（手術や妊娠など）で無い限り、感染症であることが多い。そこで、まず感染症の原因を調べ、原因に応じた化学療法を行なう。通常は細菌感染に対し抗生剤を用いる事が多いが、長期ステロイドやシクロスポリン投与で免疫が低下している患者では、真菌やサイトメガロウィルス感染などにも注意を払う必要がある。なお、溶血発作時に食道痙攣により経口摂取が困難な場合は、一時的に中心静脈高カロリー輸液を行なったり、食道痙攣の解除のために亜硝酸剤を用いる事もある。

補体成分C9を先天的に欠損するPNH患者では、赤血球の大半が異常赤血球であるにもかかわらず、日常生活で溶血発作を起こす事はない23)【Ⅲ】。これは、補体活性化経路を遮断できれば、異常赤

血球が存在しても溶血をコントロールできる事を示している。実際、補体による溶血反応の要となる C5 に対するヒト化単クローン抗体 eculizumab が臨床応用され、著しい溶血阻止効果を発揮している (107) 【Ⅲ】。欧米で臨床試験の段階であるが、本邦への導入が期待されている。

PNH 患者の平均生存期間が数十年と長期にわたることから、溶血のコントロールには非発作時における日常生活の指導が重要である。日常生活で溶血の誘因となるようなものを避けるよう指導する (例：ビタミン C 大量摂取を控える 24) 【Ⅲ】、感染予防のためのうがいや手洗いを励行するなど)。さらに、いったん溶血発作がおこれば、腎臓の保護が最優先されることから、我慢せずに直ちに医療機関を受診するように指導する。このような指導により、溶血発作による合併症の軽減が期待される。

## (2) 血栓の予防と治療

血栓症は産褥期や外科的手術後に来しやすいので注意が必要である。女性では経口避妊薬の内服は避けなければならない。

血栓症合併時には早期に血栓溶解療法やヘパリン治療を行う。症状改善後は予防目的でワーファリンの内服治療が行われる。欧米では 50%以上の PNH クローンを有する患者には、ワーファリンの予防投与を行うべきとの報告が相次いでなされたが、本邦例に適応すべきか定かではない。Budd-Chiari 症候群が HST により劇的に改善したとの報告があり、重篤な血栓症を繰り返す症例では HST を考慮すべきと思われる。またこのような症例で骨髄移植と肝移植が必要な場合には、まず骨髄移植が行われるべきである。

## (3) 造血不全の治療

PNH の造血不全に対する CyA、ATG、ALG 等免疫抑制剤を用いる治療の適応は、おおむね AA に対する適応に準じる。また、低形成性の重症貧血に対してはエリスロポエチンが有効であるし、重症の白血球 (好中球) 減少症があり感染症を繰り返すような症例に対しては G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) が有効である。

## (4) 妊娠の参照ガイド

PNH 患者では妊娠すると血栓傾向が強まるので、一般的には推奨されない。また、妊娠を契機に PNH がみつかることは少なからずあるが、これは多分に妊娠が PNH の症状を顕著化させることと関連している。PNH 患者が妊娠すると、しばしば貧血、血小板減少は悪化し、また血栓傾向に傾く。母体の生命を脅かすような合併症はあまり起こらないようであるが、欧米では妊娠経過中から産後にかけて抗凝固療法下にコントロール (外来ではワーファリン、入院中はヘパリン) することが推奨されている。日米比較によると、8 人の日本人患者が 14 人の子供を 5 人のアメリカ患者が 6 人の子供を、無事出産した。妊娠経過中に血栓症を合併した症例は、日本 1 例、アメリカ 4 例で、致死的な合併症にはいたらなかった。このように、アジア症例ではそれ程血栓傾向が強くないので、どの程度抗凝固療法によるコントロールが必要かは今後の課題である。

## (5) 小児患者の参照ガイド

Ware らによる、1966 年から 1991 年の間に Duke 大学を受診した 26 例のアメリカ若年 (21 才以下) 患者のまとめによると、4 例 (15%) のみが診断時にヘモグロビン尿を呈していた (アメリカ成人は 50%) 9) 【Ⅲ】。15 例 (58%) が診断時に骨髄造血不全を伴っていたが、成人では 25%に過ぎなかった。26 例全例が、最終的に骨髄造血不全に陥った。8 例 (31%) が亡くなり、中央生存期間は 13.5 年であった。以上のように、アメリカ若年患者は成人患者に比し骨髄造血不全傾向が強く、重症である。したがって、早期に HST を考慮すべきと結論しているが、我が国での成績はなく、本邦では必ずしもこういう傾向はないように思われる。

## 参考文献

1. 大野良之：「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班」平成 11 年度研究業績集- 最終報告書- 平成 12 年 3 月発行 (2000 年)。
2. Le X, Yang T, Yang X, Wang X. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. Chinese Med J 103: 885-889, 1990
3. Huang WX. Clinical analysis of 128 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Chinese J Intern Med 23: 359-361, 1984

4. Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Thailand with special reference to an association with aplastic anemia. *Brit J Haematol* 39: 267-276, 1978
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333: 1253-1258, 1995
6. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 31: 573-577, 1996
7. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 83: 193-207, 2004
8. Nakakuma H, Nagakura S, Kawaguchi T, Iwamoto N, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Tsuruzaki R, Takatsuki K. Persistence of affected T lymphocytes in long-term clinical remission in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 84: 3925-3928, 1994
9. Fujioka S, Asai T. Prognostic features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Acta Hematol JPN* 52: 1386-1394, 1989
10. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 325: 991-996, 1991
11. Gull WW. A case report of intermittent haematuria, with remarks. *Guy's Hosp Rept* 12: 381-392, 1866
12. Strubing P. Paroxysmale haemoglobinurie. *Deutsche Med Wochenschrift* 8: 1-3, 1882
13. Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 217: 915-917, 1937
14. Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen KF. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80: 5066-5070, 1983
15. Pangburn MK, Schreiber RD, Muller-Eberhard HJ. Deficiency of an erythrocyte membrane protein with complement regulatory activity in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80: 5430-5434, 1983
16. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 84: 7-17, 1989
17. Okada N, Harada R, Fujita T, Okada H. A novel membrane glycoprotein capable of inhibiting membrane attack by homologous complement. *Int Immunol* 1: 205-208, 1989
18. Nicholson-Weller A, Burge J, Austen KF. Purification from guinea pig erythrocyte stroma of a decay-accelerating factor for the classical c3 convertase, C4b,2a. *J Immunol* 127: 2035-2039, 1981
19. Sugita Y, Nakano Y, Tomita M. Isolation from human erythrocytes of a new membrane protein which inhibits the formation of complement transmembrane channels. *J Biochem* 104: 633-637, 1988
20. Davies A, Simmons DL, Hale G, Harrison RA, Tighe H, Lachmann PJ, Waldmann H. CD59, an LY-6-like protein expressed in human lymphoid cells, regulates the action of the complement membrane attack complex on homologous cells. *J Exp Med* 170: 637-654, 1989
21. Telen MJ, Hall SE, Green AM, Moulds JJ, Rosse WF. Identification of human erythrocyte blood group antigens on decay-accelerating factor (DAF) and an erythrocyte phenotype negative for DAF. *J Exp Med* 167: 1993-1998, 1988
22. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, Tanaka H, Kondo N, Orii T, Okada N, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction