

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髓環境では 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⁺RA）を検出し、PNH⁺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⁺；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、骨髓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髓低形成を呈する 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（Fluoxymesterone は国内では2004年に販売中止となった）。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/ μ L 未満の骨髓低形成例であり、溶血の程度は軽い症例であった。このように骨髓低形成を伴う PNH に対して免疫抑制療法が有効であることは、PNH にみられる骨髓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 患者の治癒率は約 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 2Gy 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ので、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 赤血球造血を抑制でき、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イ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】。欧米では 2007 年にオーファンドラッグとして承認され、本邦でも第 2 相臨床試験が開始された。

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 患者が妊娠すると、しばしば合併症を起こす。母胎における血栓症は憂慮される問題で、自然流産も起きる。PNH 患者 38 人の報告では、合併症のない妊娠は 1/3 しかないが、生命を脅かすほどの合併症はまれであり、出生後の新生児の成長は良好のようである 108) 【Ⅲ】。日米の比較研究では、PNH 患者の妊娠は危険であることが確認された。米国デューク大学病院では、5 人の PNH 妊婦が出産を経験したが、4 人が妊娠中に血栓症を合併し、何も合併症を起こさなかったのはアジア(ベトナム)系の 1 人のみであった。一方、日本では 8 人の PNH 妊婦から 14 人の赤ちゃんが生まれているが、米国の例とは対照的に、血栓症を合併したのはわずか 1 人のみであった 7) 【Ⅲ】。

妊娠を希望する場合は、事前に主治医とよく相談すべきである。なぜなら、年齢、全身状態、血栓症の既往、造血障害の程度、PNH 細胞の量、溶血性貧血の重症度、そして、民族性などの諸因子が妊娠後の結果を左右するからである。

もし妊娠したならば、直ちに主治医に連絡すべきである。ちなみに PNH 女性患者の 15%は妊娠中に診断されている。PNH の妊婦は、血液専門医の協力のもと、経験豊かな産婦人科医の診察を受ける必要がある。一般に欧米ではヘパリン(低分子ヘパリンがよい)による血栓予防の治療が妊娠後直ちに開始され、分娩まで続けられる。分娩時はいったん中止されるが、分娩後に安全が確認され次第、直ちにヘパリンが再開され、通常は 6 週間ほど継続される。なお、分娩後(産褥期)はヘパリンの代わりにワーファリンを使用してもかまわないとされている。日本人では血栓症の発生は少ないので、血栓予防をどの程度行なうべきかは今後の課題であるが、補体感受性(PNH)赤血球の割合が高い患者さんは、欧米人の妊娠と同様の危険性を有する可能性もあり、血液専門医と十分に相談されることが望ましい。一般的には経膈分娩が推奨され、生まれた新生児には特に問題はない。

(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 factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 323: 1184-1189, 1990
23. Yonemura Y, Kawakita M, Koito A, Kawaguchi T, Nakakuma H, Kagimoto T, Shichishima T, Terasawa T, Akagaki Y, Inai S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with coexisting deficiency of the ninth component of complement: lack of massive haemolytic attack. *Br J Haematol* 74: 108-113, 1990
24. Iwamoto N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Hidaka M, Kagimoto T, Takatsuki K, Nakakuma H. Haemolysis induced by ascorbic acid in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 343: 357, 1994
25. Nakakuma H, Hidaka M, Nagakura S, Nishimura Y, Iwamoto N, Horikawa K, Kawaguchi T, Kagimoto T, Takatsuki K. Expression of cryptantigen Th on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes in association with a hemolytic exacerbation. *J Clin Invest* 96: 201-206, 1995
26. Ham TH. Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an investigation of the mechanism of hemolysis, with observations of five cases. *Arch Intern Med* 64: 1271-1305, 1939
27. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 8: 769-812, 1953
28. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol* 77: 113-120, 2003
29. Stafford HA, Tykocinski ML, Lublin DM, Holers VM, Rosse WF, Atkinson JP, Medof ME. Normal polymorphic variations and transcription of the decay accelerating factor gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 880-884, 1988
30. Rambaldi A, Terao M, Bettoni S, Bassan R, Battista R, Barbui T, Garattini E. Differences in the expression of alkaline phosphatase mRNA in chronic myelogenous leukemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 73: 1113-1115, 1989
31. Ueda E, Nishimura J, Kitani T, Nasu K, Kageyama T, Kim YU, Takeda J, Kinoshita T. Deficient surface expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in B cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int Immunol* 4: 1263-1271, 1992
32. Takahashi M, Takeda J, Hirose S, Hyman R, Inoue N, Miyata T, Ueda E, Kitani T, Medof ME, Kinoshita T. Deficient biosynthesis of N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis, in cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med* 177: 517-521, 1993
33. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, Maeda K, Kitani T, Kinoshita T. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science* 259: 1318-1320, 1993
34. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711, 1993

35. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, Kinoshita T. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 330: 249-255, 1994
36. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. *Am J Hematol* 62: 175-182, 1999
37. Kawagoe K, Kitamura D, Okabe M, Taniuchi I, Ikawa M, Watanabe T, Kinoshita T, Takeda J. GPI-anchor deficient mice: Implications for clonal dominance of mutant cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 87: 3600-3606, 1996
38. Rosti V, Tremmi G, Soares V, Pandolfi PP, Luzzatto L, Bessler M. Murine embryonic stem cells without pig-a gene activity are competent for hematopoiesis with the PNH phenotype but not for clonal expansion. *J Clin Invest* 100: 1028-1036, 1997
39. Murakami Y, Kinoshita T, Nakano T, Kosaka H, Takeda J. Different roles of glycosylphosphatidylinositol in various hematopoietic cells as revealed by model mice of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 94: 2963-2970, 1999
40. Tremml G, Dominguez C, Rosti V, Zhang Z, Pandolfi PP, Keller P, Bessler M. Increased sensitivity to complement and a decreased red cell life span in mice mosaic for a non-functional Piga gene. *Blood* 94: 2945-2954, 1999
41. Keller P, Tremml G, Rosti V, Bessler M. X inactivation and somatic cell selection rescue female mice carrying a Piga-null mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7479-7483, 1999
42. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 13: 236-251, 1967
43. Schubert J, Vogt HG, Zielinska Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 83: 2323-2328, 1994
44. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobahaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella ED, Sigaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 85: 1354-1363, 1995
45. Schrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. *Exp Hematol* 23: 81-87, 1995
46. De Lord C, Tooze JA, Saso R, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Deficiency of glycosylphosphatidyl inositol-anchored proteins in patients with aplastic anaemia does not affect response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 101: 90-93, 1998
47. Azenishi Y, Ueda E, Machii T, Nishimura J, Hirota T, Shibano M, Nakao S, Kinoshita T, Mizoguchi H, Kitani T. CD59-deficient blood cells and PIG-A gene abnormalities in Japanese patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 104: 523-529, 1999
48. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR, Kumar MS, Rosenfeld S, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 131: 401-408, 1999
49. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, Nakao S. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol* 66: 200-205, 2001
50. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5209-5214, 1999
51. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Sauntharajah Y, Rivera CE, Simonis T, Brown KE, Barrett JA, Young NS. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the PNH/aplastic anemia syndrome. *Blood* 98: 3513-3519, 2001

52. Shichishima T, Okamoto M, Ikeda K, Kaneshige T, Sugiyama H, Terasawa T, Osumi K, Maruyama Y. HLA class II haplotype and quantitation of WT1 RNA in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100: 22-28, 2002
53. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100: 3897-3902, 2002
54. Murakami Y, Kosaka H, Maeda Y, Nishimura J, Inoue N, Ohishi K, Okabe M, Takeda J, Kinoshita T. Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100: 4116-4122, 2002
55. Nagakura S, Ishihara S, Dunn DE, Nishimura J, Kawaguchi T, Horikawa K, Hidaka M, Kagimoto T, Eto N, Mitsuya H, Kinoshita T, Young NS, Nakakuma H. Decreased susceptibility of leukemic cells with PIG-A mutation to natural killer cells in vitro. *Blood* 100: 1031-1037, 2002
56. Karadimitris A, Notaro R, Koehne G, Roberts IA, Luzzatto L. PNH cells are as sensitive to T-cell-mediated lysis as their normal counterparts: implications for the pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 111: 1158-1163, 2000
57. Brodsky RA, Vala MS, Barber JP, Medof ME, Jones RJ. Resistance to apoptosis caused by PIG-A gene mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 8756-8760, 1997
58. Horikawa K, Nakakuma H, Kawaguchi T, Iwamoto N, Nagakura S, Kagimoto T, Takatsuki K. Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome. *Blood* 90: 2716-2722, 1997
59. Ware RE, Nishimura J, Moody MA, Smith C, Rosse WF, Howard TA. The PIG-A mutation and absence of glycosylphosphatidylinositol-linked proteins do not confer resistance to apoptosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 92: 2541-2550, 1998
60. Yamamoto T, Shichishima T, Shikama Y, Saitoh Y, Ogawa K, Maruyama Y. Granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and normal individuals have the same sensitivity to spontaneous apoptosis. *Exp Hematol* 30: 187-194, 2002
61. Lyakisheva A, Felda O, Ganser A, Schmidt RE, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differential gene expression of EGR-1 and TAXREB107. *Exp Hematol* 30: 18-25, 2002
62. Heeney MM, Ormsbee SM, Moody MA, Howard TA, DeCastro CM, Ware RE. Increased expression of anti-apoptosis genes in peripheral blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Mol Genet Metab* 78: 291-294, 2003
63. Inoue N, Izui T, Kuwayama M, Nishimura J-I, Kurokawa K, Machii T, Kanakura Y, Kinoshita T. HMGI-C, a candidate protein involved in clonal expansion of PNH cells. *Blood* 98: 221a, 2001
64. Teramoto H, Malek RL, Behbahani B, Castellone MD, Lee NH, Gutkind JS. Identification of H-Ras, RhoA, Rac1 and Cdc42 responsive genes. *Oncogene* 22: 2689-2697, 2003
65. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 8: 1383-1389, 2002
66. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 75: 117-122, 2002
67. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 69: 413-418, 1988
68. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, Brand A, Nissen C. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European

- Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 73: 121-126, 1989
69. Najean Y, Haguenauer O. Long-term (5 to 20 years) Evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Blood* 76: 2222-2228, 1990
 70. Nagarajan S, Brodsky RA, Young NS, Medof ME. Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. *Blood* 86: 4656-4661, 1995
 71. Nishimura Ji, Hirota T, Kanakura Y, Machii T, Kageyama T, Doi S, Wada H, Masaoka T, Kanayama Y, Fujii H, Inoue N, Kuwayama M, Inoue N, Ohishi K, Kinoshita T. Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 2748-2751, 2002
 72. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, Mori H, Nakamura H, Fuchigami K, Kamihira S, Nakakuma H, Tomonaga M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 102: 465-474, 1998
 73. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, Notaro R, Nafa K, Bessler M, Thaler HT, Castro-Malaspina H, Childs BH, Boulad F, Weiss M, Anagnostopoulos N, Kutlar A, Savage DG, Maziarz RT, Jhanwar S, Luzzatto L. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115: 360-368, 2001
 74. Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma* 32: 401-426, 1999
 75. Hugel B, Socie G, Vu T, Toti F, Gluckman E, Freyssinet JM, Scrobohaci ML. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood* 93: 3451-3456, 1999
 76. Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 82: 1192-1196, 1993
 77. Ronne E, Pappot H, Grondahl-Hansen J, Hoyer-Hansen G, Plesner T, Hansen NE, Dano K. The receptor for urokinase plasminogen activator is present in plasma from healthy donors and elevated in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 89: 576-581, 1995
 78. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102: 3587-3591, 2003
 79. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 126: 133-138, 2004
 80. Ham TH, Dingle JH. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J Clin Invest* 18: 657-672, 1939
 81. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 275: 155-157, 1966
 82. Rosse WF, Dacie JV. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. *J Clin Invest* 45: 736-748, 1966
 83. Shichishima T, Terasawa T, Hashimoto C, Ohto H, Uchida T, Maruyama Y. Heterogenous expression of decay accelerating factor and CD59/membrane attack complex inhibition factor on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) erythrocytes. *Br J Haematol* 78: 545-550, 1991
 84. Rosse WF, Hoffman S, Campbell M, Borowitz M, Moore JO, Parker CJ. The erythrocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria of intermediate sensitivity to complement lysis. *Br J Haematol* 79: 99-107, 1991
 85. Tseng JE, Hall SE, Howard TA, Ware RE. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 50: 244-253, 1995

86. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, Kawaguchi T, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Shido T, Takatsuki K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 85: 1371-1376, 1995
87. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 60: 20-23, 1982
88. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 25: 77-83, 1987
89. 藤岡成徳他. 発作性夜間血色素尿症の治療と病態 (第 1 報) 共通プロトコールによる貧血に治療成績の分析と関連事項の検討. 厚生省特発性造血障害調査研究班昭和 56 年度研究業績報告書. p209, 1982
90. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--present status and future prospects. *West J Med* 132: 219-228, 1980
91. Shichishima T, Saitoh Y, Noji H, Terasawa T, Maruyama Y. In vivo effects of various therapies on complement-sensitive erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 63: 291-302, 1996
92. Harrington WJ Sr, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 54: 149-154, 1997
93. van Kamp H, van Imhoff GW, de Wolf JT, Smit JW, Halie MR, Vellenga E. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 89: 79-82, 1995
94. Paquette RL, Yoshimura R, Veiseh C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 96: 92-97, 1997
95. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemo- globinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 8: 681-685, 1989
96. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, Passweg JR, Nugent ML, Luzzatto L, Horowitz MM, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 104: 392-396, 1999
97. Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Benvenuto F, Figari O, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Bacigalupo A : Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 85: 59-62, 2000
98. Woodard P, Wang W, Pitts N, Benaim E, Horwitz E, Cunningham J, Bowman L. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Bone Marrow Transplant* 27: 589-592, 2001
99. Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, Nakai K, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Takeuchi T, Tanosaki R, Makimoto A, Miyawaki S, Ohnishi T, Kanai S, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 29: 639-642, 2001
100. Takahashi Y, McCoy JP Jr, Carvallo C, Rivera C, Igarashi T, Srinivasan R, Young NS, Childs RW. In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 103: 1383-1390, 2004
101. Hegenbart U, Niederwieser D, Forman S, Holler E, Leiblein S, Johnston L, Ponisch W, Epner E, Witherspoon R, Blume K, Storb R. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 11: 689-697, 2003
102. Szer J, Deeg HJ, Witherspoon RP, Fefer A, Buckner CD, Thomas ED, Storb R. Long-term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 101: 193-195, 1984
103. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rapoport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood* 66: 1247-1250, 1985

104. Kolb HJ, Holler E, Bender-Gotze C, Walther U, Mittermuller J, Clemm C, Bauchinger M, Gerhartz HH, Brehm G, Ledderose G, et al. Myeloablative conditioning for marrow transplantation in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Bone Marrow Transplant* 4: 29-34, 1989
105. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 39: 283-288, 1992
106. Bemba M, Guardiola P, Garderet L, Devergie A, Ribaud P, Esperou H, Noguera MH, Gluckman E, Socie G. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 105: 366-368, 1999
107. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 350: 552-559, 2004
108. De Gramont A, Krulik M, Debray J. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and pregnancy. *Lancet*. 1:868, 1987.

骨髄線維症診療の参照ガイド

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者 小澤敬也

骨髄線維症の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

平成 17 年 3 月

平成 20 年 3 月 部分改訂

1. 臨床所見として、徐々に進行する貧血と肝脾腫、ときに出血傾向、腹部膨満感、発熱、全身倦怠感、体重減少を認める。進行すると門脈圧亢進、腹水をきたす。
 2. 以下の検査所見を認める。
 - 1) 末梢血で、白赤芽球症、涙滴赤血球などの奇形赤血球、芽球、巨大血小板、巨核球を認める。
 - 2) 他に原因を認めない血清LDHの上昇
 - 3) 画像検査で著明な肝脾腫
 - 4) 骨髄シンチグラフィで肝脾への取り込み増加
 - 5) 骨髄穿刺で骨髄液を採取できない(dry tap)。
 3. 骨髄生検で、異型巨核球の増加と骨髄の線維化、骨梁の増加を認める。
 4. 二次性骨髄線維症を除外する。二次性骨髄線維症の原因となる疾患には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、癌腫、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、放射線照射後などが含まれる。
 5. 診断に際しては、1.、2.によって原発性骨髄線維症を疑い、3.によって骨髄の線維化を確認する。4.によって二次性骨髄線維症を除外し、診断をさらに確実なものとする。
 6. 参考
 - 1) 胸腰椎体のMRIで脂肪の減少、骨硬化の所見がみられる。
 - 2) 末梢血にCD34陽性細胞、CD41陽性細胞の増加がみられる。
 - 3) 末梢血の染色体検査で、30～50%の症例に染色体異常がみられる。
-

(改訂案)

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班による原発性骨髄線維症の診断基準(平成19年度改訂)

1. 臨床所見として、徐々に進行する貧血と肝脾腫、ときに出血傾向、腹部膨満感、発熱、全身倦怠感、体重減少を認める。進行すると門脈圧亢進、腹水をきたす。
 2. 以下の検査所見を認める。
 - 1) 末梢血で、白赤芽球症、涙滴赤血球などの奇形赤血球、芽球、巨大血小板、巨核球を認める。
 - 2) 他に原因を認めない血清 LDH の上昇
 - 3) 画像検査で著明な肝脾腫
 - 4) 骨髄シンチグラフィで肝脾への取り込み増加
 - 5) 骨髄穿刺で骨髄液を採取できない (dry tap)。
 3. 骨髄生検で、異型巨核球の増加と骨髄の線維化、骨梁の増加を認める。
 4. JAK2 の遺伝子変異 (V617F) や、これに類似する遺伝子変異 (MPL の W515L/K など) を認める。
これらのクローナルな遺伝子変異が存在しないときは、二次性の骨髄線維症を除外する。二次性骨髄線維症の原因となる疾患には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、癌腫、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、放射線照射後などが含まれる。
 5. 診断に際しては、1.、2. によって原発性骨髄線維症を疑い、3. によって骨髄の線維化を確認する。4. によってクローナルな遺伝子変異を検出するか、あるいは二次性骨髄線維症を除外し、診断をさらに確実なものとする。
 6. 参 考
 - 1) 胸腰椎体の MRI で脂肪の減少、骨硬化の所見がみられる。
 - 2) 末梢血に CD34 陽性細胞、CD41 陽性細胞の増加がみられる。
 - 3) 末梢血の染色体検査で、30~50%の症例に染色体異常がみられる。
-

Ⅲ. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド

輸血後鉄過剰症の診療ガイド(骨子)

対象患者	様々な原因による骨髄不全で輸血依存となり、かつ1年以上の余命が期待できる例
輸血後鉄過剰症 診断基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 総赤血球輸血量20単位 (小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50mL/体重kg) 以上 および ・ 血清フェリチン値 500ng/mL以上
鉄キレート療法 開始基準	<p>輸血後鉄過剰症において、下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 総赤血球輸血量40単位 (小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100mL/体重kg) 以上 2. 連続する2回の測定で(2ヶ月間以上にわたって)血清フェリチン値 >1,000ng/mL
鉄キレート療法 開始基準の解説	<p>下記のような場合は、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 慢性的な出血や溶血を伴う場合 - 現在輸血を受けていない場合(造血幹細胞移植、薬物療法などが奏効した例) - 輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合 (例えば、スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など) <p>なお、鉄キレート療法は、余命1年以上が期待できない患者に対しては推奨されない。</p>
維持基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鉄キレート剤により、血清フェリチン値を500～1,000ng/mLに維持する。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(1)

対象疾患	赤血球輸血依存(月2単位以上の輸血を6ヶ月以上継続と定義)となった患者のうち、一定の余命が期待できる例
対象疾患 に関する 解説	<p>輸血依存となる場合は、例えば以下のようなものが含まれる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 骨髄異形成症候群 2) 骨髄異形成症候群以外の骨髄不全症候群 <ul style="list-style-type: none"> ・ 再生不良性貧血および類縁疾患(慢性赤芽球癆など) ・ 慢性特発性骨髄線維症 3) 他の二次性骨髄不全 <ul style="list-style-type: none"> ・ がん化学療法に続発する骨髄不全 ・ その他の疾患に合併する骨髄不全

付記: 1)骨髄異形成症候群(MDS)と 2)MDS以外の骨髄不全症候群を区分した理由: 国際的な鉄過剰ガイドラインはMDSに限定しているが、本診療ガイドはMDS以外の骨髄不全も包括するため1)2)として記載した。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(2)

鉄過剰治療の目的	<p>輸血依存症例に対する鉄過剰治療とは、鉄の蓄積による、進行性かつ不可逆的な臓器障害のリスクを軽減し、患者の予後とQOLの改善を目指し、血清フェリチン値の低下および臓器障害の軽減などを指標として治療するものである。</p>
輸血依存症例に対するモニタリング	<ul style="list-style-type: none"> 輸血依存となった時点で、鉄蓄積量の指標として、血清フェリチン値を定期的(少なくとも3ヶ月に1回)に測定する。 鉄過剰による臓器障害の有無を確認するために、下記のような検査を輸血依存となった以降定期的に施行することが望ましい。 <ul style="list-style-type: none"> 心機能:心エコー検査等により心機能を評価する。 肝機能:CTまたはMRI、血液生化学的検査(トランスアミナーゼ測定等)により肝機能障害を評価する。 膵内分泌機能:尿糖、血糖、グリコアルブミンなどの測定により耐糖能異常を評価する。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(3)

鉄過剰の診断基準	<p>下記の2項目に当てはまる場合には輸血後鉄過剰症と診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 総赤血球輸血量20単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50mL/体重kg)以上 血清フェリチン値(SF) 500ng/mL以上 										
鉄過剰の重症度基準	<p>鉄過剰症の病態を把握するために、下記のように重症度基準を設ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清フェリチンの値に基づき下表のようにStage1~4に分類する。 鉄過剰との関連性が疑われる(すなわちSF値の上昇や輸血歴とともに出現または増悪する)心機能・肝機能・膵内分泌機能の障害について、明らかな臓器障害が認められない場合をA、認められる場合をBとし、Stageと併記する。(例:Stage 1A) <p>心機能障害:LVEF<50%</p> <p>肝機能障害:肝酵素異常・肝線維化・肝硬変の所見</p> <p>膵内分泌機能障害:耐糖能低下の所見</p> <table border="1" data-bbox="971 1771 1382 2063"> <thead> <tr> <th>SF</th> <th>Staging</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 500ng/ml</td> <td>Stage 1</td> </tr> <tr> <td>>1,000ng/ml</td> <td>Stage 2</td> </tr> <tr> <td>>2,500ng/ml</td> <td>Stage 3</td> </tr> <tr> <td>>5,000ng/ml</td> <td>Stage 4</td> </tr> </tbody> </table>	SF	Staging	> 500ng/ml	Stage 1	>1,000ng/ml	Stage 2	>2,500ng/ml	Stage 3	>5,000ng/ml	Stage 4
SF	Staging										
> 500ng/ml	Stage 1										
>1,000ng/ml	Stage 2										
>2,500ng/ml	Stage 3										
>5,000ng/ml	Stage 4										

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(4)

鉄過剰治療	<p>鉄キレート剤を用いる。</p> <p>鉄キレート剤治療開始時は必要に応じ(鉄過剰症診断が困難な場合等)、血液専門医に相談することが望ましい。</p> <p><補足></p> <p>• 瀉血療法は輸血依存の難治性貧血において適応とならない。</p>	
鉄キレート療法開始基準	<p>推奨</p> <p>輸血後鉄過剰症において、下記の1・2を考慮して鉄キレート療法を開始する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 総赤血球輸血量40単位以上 (小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100mL/体重kg以上) 2. 連続する2回の測定で(2ヶ月間以上にわたって) 血清フェリチン値 > 1,000ng/mL 	<p>経過観察</p> <p>右記1,2のいずれにも当てはまらない場合は、モニタリングを継続する。</p>

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(5)

鉄キレート療法開始基準に関する解説	<ul style="list-style-type: none"> • 下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり総赤血球輸血量(40単位)および血清フェリチン値(SF > 1,000ng/mL)の両方を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> - 慢性的な出血や溶血を伴う場合 - 現在輸血を受けていない場合 (造血幹細胞移植、薬物療法などが奏効した例) - 輸血とは無関係にSFが慢性的に高値を示す合併症がある場合 (例えば、スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など) • 鉄キレート療法は、原疾患・重篤な合併症などにより余命1年以上が期待できない患者に対しては推奨されない。
-------------------	--

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(6)

鉄キレート療法開始基準に関する解説	<ul style="list-style-type: none"> • 本邦における疫学調査の結果、臨床的異常を示した症例の90%以上でSFが1,000ng/mLを超えており、SFが1,000ng/mLを超えるとSFの上昇とともに肝機能障害を有する症例が増加する傾向が認められた。そのため鉄キレート療法はSFが1,000ng/mLを越えた時点で開始することが推奨される。また、75%の患者がSF>1,000ng/mLとなる総赤血球輸血量は40単位と推定されたため、1と2はほぼ同程度の臨床的意義をもつ指標と考えられる。 • SFは体内の鉄量の指標として完璧ではないが、有用・簡便かつ信頼できるものである。定期的に測定されるSF値が持続的に1,000ng/mL以上であった場合、体内に過剰な鉄が蓄積している可能性が高い。 • 一般に鉄過剰は慢性的に進行するため、生存期間の長い症例ほど鉄過剰症が生存およびQOLに及ぼす悪影響は大きい。このような例では鉄キレート療法による臨床的有用性が特に大きいと考えられる。
維持基準	<ul style="list-style-type: none"> • 鉄キレート剤により、血清フェリチン値を500～1,000ng/mLに維持する。

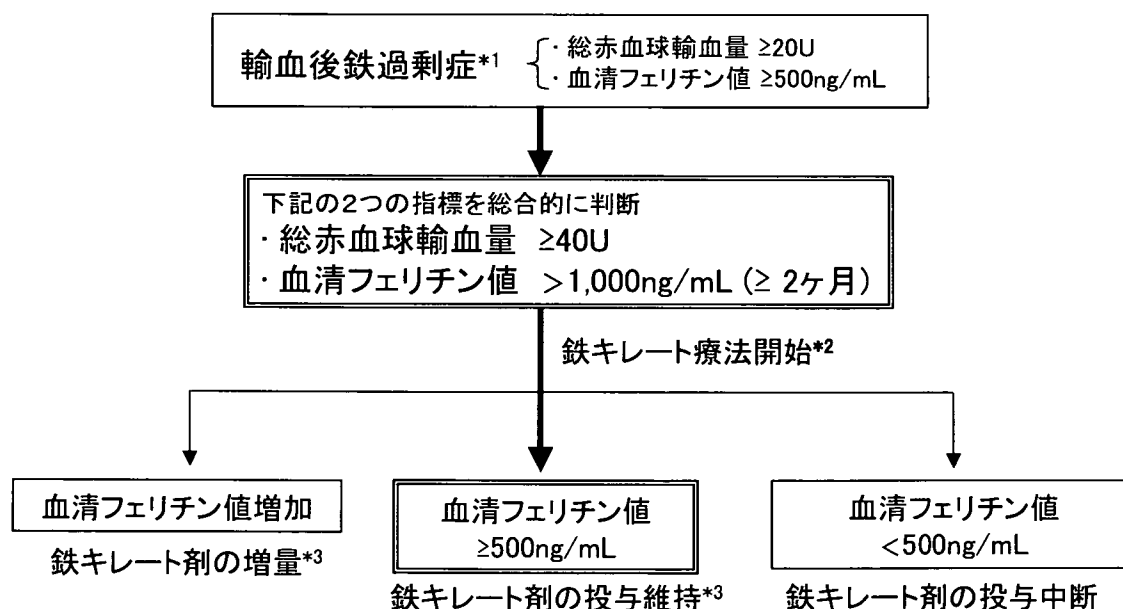
輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(7)

鉄過剰モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> • 輸血依存症例に対するモニタリングと同様の検査を継続する。 • 鉄キレート剤を用いた場合には、一般に腎・肝・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能・肝機能・視力検査・聴力検査を定期的実施する。実施項目および頻度は各薬剤の添付文書の推奨に従う。 • 他の検査項目については各薬剤の添付文書の推奨に従う。
鉄キレート剤治療効果維持	<ul style="list-style-type: none"> • 鉄キレート剤開始(または増量後)3-6ヶ月経過してもSFの増加傾向が認められる場合には、鉄キレート剤を増量する。 • ただし、輸血頻度が低い(月2単位以下)または現在輸血を実施していない場合には、鉄キレート剤を慎重に増量する。投与方法に関しては各薬剤の添付文書に準拠する。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(8)

<p>鉄キレート剤 治療安全性維持</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SFが継続して500ng/mLを下回った場合には鉄キレート剤を中断する。 • 血清クレアチニンが持続的に上昇した場合は鉄キレート剤を減量又は休薬する。腎機能障害のある患者や、腎機能低下を誘発する薬剤を投与中の患者では、治療開始又は投与量変更後1ヵ月間は毎週血清クレアチニンを測定する。 • 本薬剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には鉄キレート剤を休薬し、適切な処置を行う。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した後、減量して治療を再開する。 • 難聴及び水晶体混濁が報告されているため、鉄キレート剤投与開始前及び投与後は定期的(12ヵ月毎)に聴力検査及び眼科的検査(眼底検査を含む)を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行う。 • 鉄過剰症の小児患者においては、成長障害の早期発見のため、体重、身長、二次性徴を定期的(12ヵ月ごと)にモニタリングする。
---------------------------	--

輸血後鉄過剰症の診療ガイド(フローチャート)



*1: 赤血球輸血依存状態(≥2単位/月の赤血球輸血を6ヶ月以上継続)にあり、1年以上の余命が期待できる例

*2: 鉄の体内蓄積量の指標として、少なくとも3ヶ月に1回血清フェリチン値を測定すること。

*3: 鉄キレート剤の使用中は、腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施すること。