

研究分担者：金倉 譲 （大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究要旨

PNHにおける血管内溶血と尿沈渣ヘモジデリン

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は補体介在性の溶血を主徴とするが、血管内溶血によるヘモジデリンの腎臓への沈着は、PNHにおける腎障害の要因となっている。尿中に出現するヘモジデリン顆粒は血管内溶血を反映する簡便な検査法であるが、エクリズマブに代表される抗補体薬により溶血を抑制した時の尿沈渣ヘモジデリンの動向を検討したところ、治療期間が2年半以上の11例全例で消失し、腎障害の要因が解除されていた。

A. 研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）が、H27年より新たに指定難病に認定されたことを受け、当班が中心となり診断基準、重症度分類を含むPNH診療の参照ガイドをH28年度に改訂を行った。PNHは、補体介在性の血管内溶血に起因する貧血、ヘモグロビン尿を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患である。血管内溶血が起こると、遊離Hbが血中に溶出しハプトグロビンと複合体を形成するが、ハプトグロビンは容易に枯渇する。余剰の遊離Hbは糸球体でろ過されるが、近位尿細管細胞に再吸収され、酸化されてヘモジデリンになる。この腎臓での鉄の沈着が、PNHにおける腎障害の要因となっている。最終的に変性崩壊して尿中にはがれ落ちたものを、尿中ヘモジデリンとして検出している。PNH溶血の治療薬としてヒト化抗C5抗体（エクリズマブ）が開発され、顕著な溶血抑制効果が示されている。一方で、反応が十分でない要因として、C5遺伝子多型、血管内溶血、血管外溶血、骨髄不全、腎性貧血などがあげられる。エクリズマブに代表される抗補体薬により治療を受けた患者を対象に、尿沈渣ヘモジデリンと他の血管内溶血の指標の動向を検討した。

B. 研究方法

大阪大学医学部付属病院に通院中で、エクリズマ

ブに代表される抗補体薬治療を受けている患者（2008年2月～2017年11月に開始）16例を対象とした。2015年1月より尿沈渣ヘモジデリン顆粒の有無を定期的に検証した。尿沈渣中ヘモジデリン顆粒が、便宜的に100/HPF異常を多数、99~1/HPFを中等度、1/HPF未満を少数、認めないものを認めずと判定した。ハプトグロビン値、LDH値、血清補体価（CH50）などの血管内溶血の指標の推移と経時的に比較検討した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究については、通常診療の範囲内で行われるものである。

C. 研究結果

抗補体薬治療を受けている患者16例中、全例でCH50は速やかに検出感度以下になった。2年半以上に渡って治療されている11例では、全例で尿中ヘモジデリンが消失していた。残りの5例は治療歴が浅く消失に至っていないが、段階的に減少している。5例でハプトグロビンが検出されたが、いずれも尿中ヘモジデリンは消失していた。ハプトグロビンが検出されるようになった5例では、1例を除いてLDH値は正常化していた。治療開始前から尿中ヘモジデリン消失まで経過の追えた3例では、治療開始後概ね2~3年で尿中ヘモジデリンは完全消失した。ハプトグロビンを検出した5例

のうち 2 例で尿中ヘモジデリン消失までの経時的観察が行えたが、いずれもハプトグロビンの検出が尿中ヘモジデリン消失に先行していた。

D. 考察

PNH 患者に対し抗補体薬治療を開始した場合、概ね 2~3 年で尿中ヘモジデリンは段階的に減少し、最終的に消失する。ヘモジデリンが消失したのは 16 例中 11 例に対し、ハプトグロビンが検出されたのは 5 例であった。これは、ハプトグロビンの産生に個人差が大きいことも影響しているが、血管内溶血のマーカーとしてはハプトグロビンがより鋭敏であることを示唆しているのかもしれない。

E. 結論

尿中ヘモジデリンを検査は、血管内溶血の指標であると同時に、PNH 患者に対し抗補体薬治療投与後、腎臓への鉄沈着による腎障害のリスクが回避されたことを確認する良い指標になるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Nishimura J, Kinoshita T, and Kanakura Y. Clinical effects of eculizumab in PNH: Poor responders. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From bench to bedside. (Kanakura Y, Kinoshita T, Nishimura J, eds.) Springer, Tokyo, 2017, pp297-pp306.

● Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2018 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

● Osato M, Murakami Y, Murata S, Nishimura J, Ueda Y, Kinoshita T, Kanakura Y. Elucidation of autoinflammatory mechanism in PIGT-PNH. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017. 12. 9-12, Atlanta, USA

● Jang JH, Okamoto S, Sakurai M, Chou W, Kim JS, Wilson A, Nishimura J, Chiou T, Lee JW, Kanakura Y. Comparison of baseline clinical characteristics between Asian vs. Non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) from international PNH registry. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017. 12. 9-12, Atlanta, USA

● Yonemura Y, Kawaguchi T, Ishiyama K, Sugimori C, Hosokawa K, Obara N, Noji H, Shirasugi Y, Ueda Y, Shichishima T, Chiba S, Ninomiya H, Ando K, Nishimura J, Kanakura Y, Takahashi M, Nakao S. Baseline assessment of patients with newly-diagnosed acquired bone marrow failure enrolled in a prospective observational study, “Search for unidentified links between PNH clone size and the related clinical manifestations by high precision flow cytometry (SUPREMACY)”. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting, 2017. 12. 9-12, Atlanta, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし