

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

PNH 国際レジストリーへの患者登録とアジア症例-非アジア症例の比較疫学研究

研究分担者 金倉 譲 一般社団法人 住友病院・院長

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、血管内溶血とヘモグロビン尿、血栓症、造血不全を3大徴候とする補体介在性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。PIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。PNH国際レジストリーを用いて、PNH患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかについて検討した。血栓塞栓症（TE）の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かったが、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差はなかった。これらの結果は、遺伝的要因がPNH患者のライフスタイル要因よりもTEの発症に大きな役割を果たす可能性があることを示唆していた。

A．研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、PIGA 遺伝子に後天的変異を持つ造血幹細胞がクローン性拡大した結果、補体介在性の血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。血管内溶血とヘモグロビン尿、血栓症、造血不全を3大徴候とするが、アジア症例では造血不全が強く、欧米症例では血栓症と血管内溶血が強く、臨床像の差異が指摘されてきた。これまで PNH 国際レジストリーに参画し、患者登録を推進してきた（世界 18 カ国 2719 例中 81 例登録、世界第 10 位）。本研究の目的は、PNH 国際レジストリーの PNH 患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかを明らかにすることである。

B．研究方法

エクリズマブ未治療であり、PNH クローンサイズが 1%以上の患者を、この分析の対象とした。合計 1793 人の患者が登録され、アジア人（N = 246）と非アジア人（N = 1547）の 2 つのコホートに分けた。アジアコホートは、地理的地域に基づいて、アジアコホートのアジア人（N = 202）と非アジアコホートのアジア人（N = 44）にさらに分けて解

析を行った。

（倫理面への配慮）

本臨床研究については、各国の登録施設における審査委員会の承認を経て、すべての患者から登録前に書面によるインフォームドコンセントを取得している。

C．研究結果

アジアのコホートでは、顆粒球での PNH クローンサイズが有意に高く、乳酸デヒドロゲナーゼレベルが高く、ヘモグロビンレベルが低かった。しかし、ベースラインでの腹痛、腰痛、易出血、疲労、頭痛などの症状の頻度は、アジアのコホートで有意に低かった。

血栓塞栓症（TE）の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かった（3.6%対 8.9%、 $P < 0.01$ ）（**図 1a**）。ただし、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差はなかった（3.3%対 4.9%、 $P = 0.61$ ）（**図 1b**）。

D．考察

これらの結果は、従来から提唱されている欧米患

者の方がアジア人患者に比べTE発症が多いというデータをさらに裏づけるものであった。

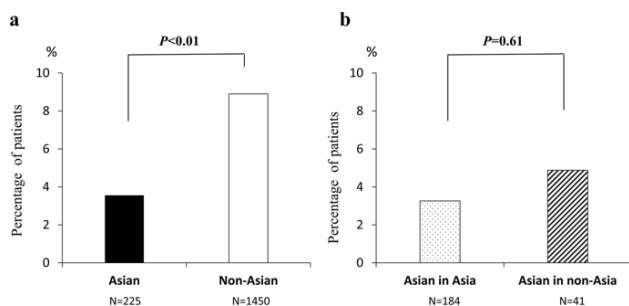


図1 TEの既往がある患者の割合 a TEの既往がある患者の割合は、アジアコホートよりも非アジアコホートで有意に高かった。b TEの既往歴のある患者の割合は、アジア系アジア人コホートと非アジア系コホートのアジア人の中で有意差はなかった。

E. 結論

今回の結果は、遺伝的要因がPNH患者のライフスタイル要因よりもTEの発症に大きな役割を果たす可能性があることを示唆している。引き続きPNH国際レジストリーを推進していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai M, Jang JH, Chou WC, Kim JS, Wilson A, Nishimura JI, Chiou TJ, Kanakura Y, Lee JW, Okamoto S. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 110:411-418,2019.

Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggerman T, Jäger M, Floettmann R, Hölllein A, Murase S, Ueda Y, Nishimura JI, Kanakura Y, Kohara N, Schrezenmeier H, Krawitz PM, Kinoshita T. Complement and

inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest* 129:5123-5136,2019.

Schols S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, Blijlevens N, Muus P, Langemeijer S. Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). *Br J Haematol* 188:334-337,2020.

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