

<疾患のご紹介> 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症

性疾患

患者数

全世界で 6 名の報告があり、国内では 1 症例のみ報告されている。

概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X 染色体上に位置する遺伝子 PIGA の体細胞突然変異により glycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。多くの症例における PNH 細胞のクローン拡大の機序は、一部の症例で報告があるが多くの症例では不明である。最近、GPI 生合成遺伝子である PIGT および PIGB 遺伝子の変異に起因する PNH が発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的な PNH の臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH 関連自己炎症性疾患と呼称されている。

原因の解明

PNH 関連自己炎症性疾患は、PIGT および PIGB 遺伝子の機能喪失型変異により発症するがその発症機構は複雑である。GPI アンカーの生合成は小胞体で PIGA を触媒成分とする酵素複合体がホスファチジルイノシトール(PI)に N アセチルグルコサミン (GlcNAc)を付加する反応から始まり、11 のステップを経て完成型になる。PIGT を含む GPI トランスアミダーゼ複合体が同じく小胞体内で作られた前駆タンパク質の C 末端の GPI 付加シグナルを認識して切断し、完成型の GPI アンカーが前駆タンパク質に付加される。その後小胞体とゴルジ体で様々な修飾を受けて、GPI-AP は細胞膜のコレステロールに富んだマイクロドメインに局在できるようになる。PNH の責任遺伝子である三つの遺伝子のうち PIGA は GPI 生合成の最初のステップ、PIGT は GPI アンカー完成後のタンパク質付加のステップ、PIGB は GPI アンカー生合成の三つめのマンノースを付加するステップに必須の遺伝子である。

PIGT 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、末梢白血球から PNH 血球と正常血球を分取し、それぞれ遺伝子解析すると、正常血球では PIGT 遺伝子にヘテロ接合性の機能喪失型の生殖細胞系列変異が見つかり、PNH 血球ではこれに加えて 20 番染色体長腕内の PIGT を含む領域の数メガベース以上の欠失がみついている。この欠失部位には骨髄増殖性疾患の一部で共通に欠失している領域を含んでおり、この領域には父方から受け継いだアレルからのみ発現する腫瘍抑制遺伝子を含み、父方由来のアレルが欠損することによりその発現が欠損し、腫瘍性増殖を来すことになる。この 2 つの遺伝子異常によって GPI 欠損になるとともにクローナルな増殖性を獲得したことが本疾患の病因と考えられている。

PIGB 遺伝子異常に起因する PNH 関連自己炎症性疾患患者では、PIGB 遺伝子の両アレル性機能喪失型変異が発見されているが、これは父方由来の PIGB 遺伝子を含む領域のアレルが消失し、母親由来のアレルが重複する copy-neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) の結果として発生したものと考えられている。これに加えて CN-LOH の発生と関連が指摘される 70-kbp の microdeletion を有しており、この 2 つの遺伝子異常によって発症したと推定されている。

PIGT 遺伝子を CRISPR-Cas9 でノックアウトした THP-1 細胞をマクロファージに分化させ、活性化補体源として酸性化血清を加えるとフリー GPI を発現している PIGT 欠損細胞では IL-1 β の産生が有意に増加していることが確認されている。さらにこの IL-1 β 産生は、抗 C5 抗体の添加により完全に抑制され、膜傷害複合体 (membrane attack complex: MAC) 形成を阻害することにより低下することから、補体の活性化に依存していることも判明している。

主な症状

溶血発作に加えて特徴的な自己炎症性疾患症状を示す PNH のサブタイプである。症例数が少ないためとりうる臨床症状がまだ明確ではないが、国内で発見された PIGT-PNH 症例では、PNH の診断に至る 15 年以上前から蕁麻疹、発熱、関節痛、頻回の無菌性髄膜炎などの CAPS に類似した症状を呈しており、IL-1 β 、IL-18、IL-6、IL-1Ra、血清アミロイド A などの炎症性タンパクが高値を示していた。他に筋痛、腹痛がみられ、潰瘍性大腸炎を合併した症例も報告されている。PIGB-PNH 症例は、再生不良性貧血の既往があり、蕁麻疹、不明熱、関節痛、心外膜炎、深部静脈血栓症などを伴う PNH として発見されている。血清 IL-6 の増加はなく、IL-18、血清アミロイド A が高値を示していた。

主な合併症

疾患発症の病態として PNH の存在が基盤にあるため、いわゆる自己炎症性疾患症状に加え PNH 症状、溶血発作を認めることになる。病初期には PNH 症状を認めず、自己炎症性疾患症状が先行して出現し、後に PNH を発病することもあるので注意が必要である。

主な治療法

PNH による溶血発作に対しては、補体 C5 阻害剤 (エクリズマブまたはラブリズマブ) を使用する。投薬を行っても貧血が進行する場合は、輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対する治療を行う。根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。PNH 症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、現時点で確立された治療法はない。自己炎症性疾患症状に対して、コルチコステロイド剤、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗 IL-1 療法 (アナキンら、カナキマブ) が試みられた報告があるが、効果は不明である。また、補体 C5 阻害薬 (エクリズマブ) が著効した症例が報告されており、有効性が期待される。

担当

大西秀典、村上良子、井上徳光

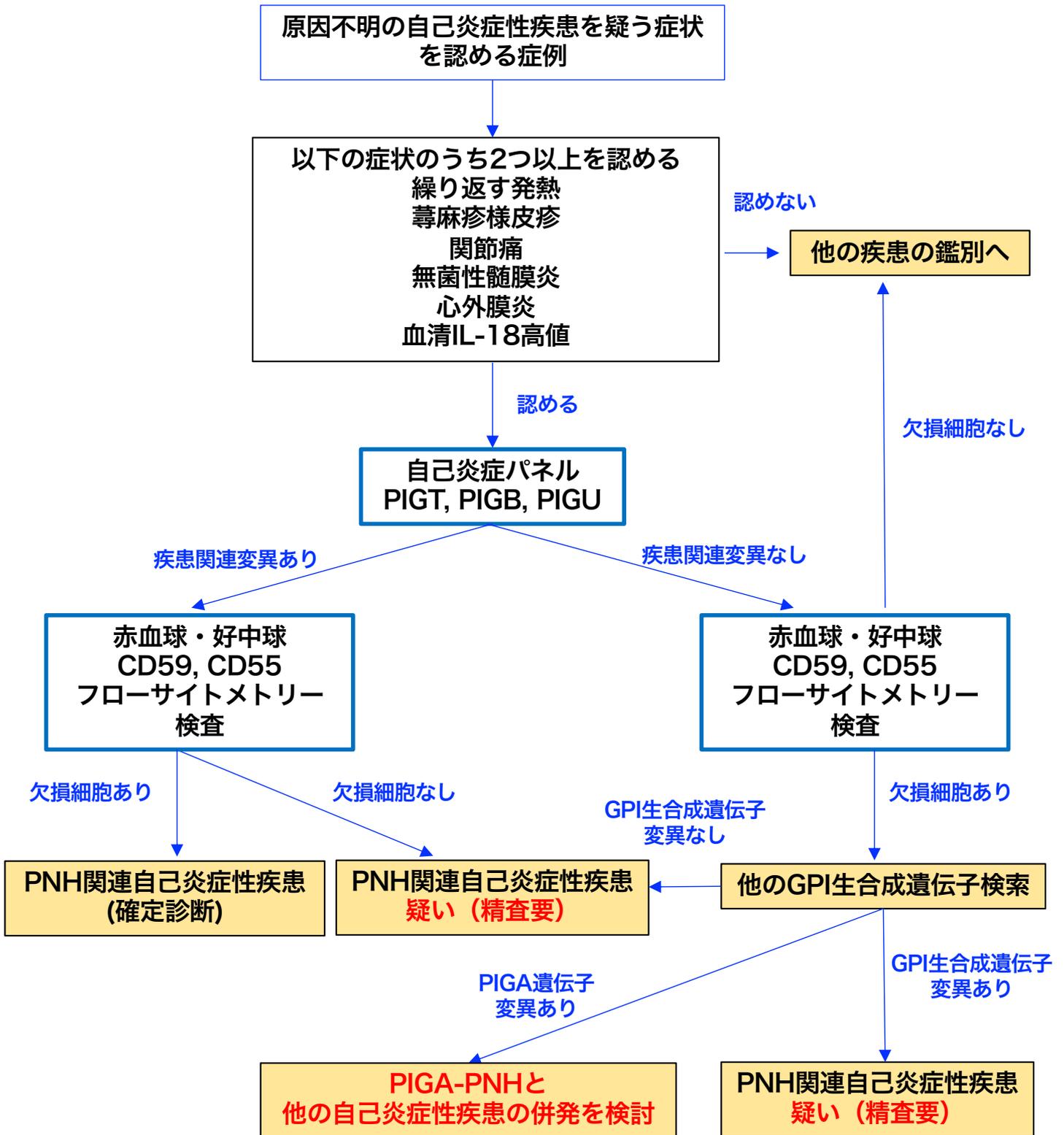
発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患

概要・特徴：発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、X 染色体上に位置する遺伝子PIGAの体細胞突然変異によりglycosylphosphatidylinositol (GPI)アンカーを欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大し発症する(PIGA-PNH)。そのクローン拡大の機序は未だに解明されていない。一方で、GPI 生合成遺伝子であるPIGTおよびPIGB遺伝子の変異に起因するPNH が発見され(PIGT-PNH、PIGB-PNH)、これらは典型的なPNHの臨床症状に加えて、クリオピリン関連周期熱症候群(Cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS)に類似した自己炎症性疾患症状を呈することが明らかとなり、PNH関連自己炎症性疾患と呼称されている。

主な症状は、PNHによる溶血発作に加え自己炎症性疾患症状として、発熱、蕁麻疹様皮疹、関節痛、筋痛、腹痛がみられ、無菌性髄膜炎や潰瘍性大腸炎を伴うこともある。

治療は、PNHに対して使用される補体C5阻害剤が、自己炎症性疾患症状に対しても有効とされる。

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の診断フローチャート (修正版)



発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)関連自己炎症性疾患の治療

基本治療	<p>PNHによる溶血発作に対しては、補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)を使用する。</p> <p>自己炎症性疾患症状に対して、現時点で確立された治療法はない。</p> <p>PNH症状に先行して自己炎症性疾患症状が出現した場合、軽症例では非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)による治療を検討する。NSAIDsで症状が抑制しきれない場合、プレドニゾロンの使用を考慮する。</p> <p>重症例では、補体C5阻害剤の導入を考慮する。</p>
追加治療	<p>自己炎症性疾患症状に対して、免疫抑制剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)、コルヒチン、抗IL-1療法(アナキンラ、カナキヌマブ)が試みられた報告があるが、効果は不明である。</p> <p>C5阻害剤を使用しているにもかかわらず貧血が進行する場合、随時輸血治療を行う。再生不良性貧血や骨髄異形成症候群を伴う場合、それらに対応した治療を行う。</p> <p>根治療法としては造血幹細胞移植が考慮される。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮する。</p> <p>補体C5阻害剤(エクリズマブまたはラブリズマブ)は、C5のSNPを有する一部の症例では効果が減弱するため注意が必要である。</p>