

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

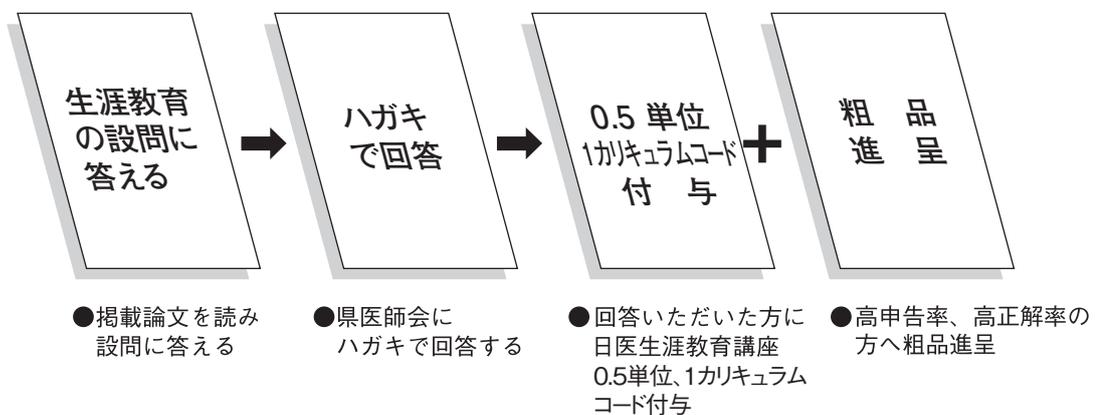
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



発作性夜間ヘモグロビン尿症

¹ 琉球大学医学部附属病院 骨髄移植センター

² 琉球大学医学部 第2内科

友寄 毅昭^{1, 2}

仲地 佐和子²、西田 紀子^{1, 2}、奥平 多恵子^{1, 2}、百名 伸之¹、益崎 裕章²

【要旨】

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は後天性溶血性貧血で、早朝のヘモグロビン尿が特徴である。病因はX染色体に存在する glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) アンカーの生合成を支配する PIG-A 遺伝子の変異である。GPI アンカー型蛋白は赤血球のみでなく全血球に及んで欠損しているため症状は多彩で、溶血発作にとどまらず、汎血球減少や血栓症も合併する。診断には従来から行われている砂糖水試験、Ham 試験があるが、CD55、CD59 欠損 PNH 血球をフローサイトメトリー法で検出する方法が感度、特異度とも高い。治療は鉄欠乏に対して少量の鉄剤、重度の貧血では濃厚赤血球の輸血を行う対症療法が主体である。溶血抑制目的にプレドニゾロンを用いることもあるが、溶血や血栓が強い場合には補体阻害作用のあるエクリズマブがより有効である。

はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は後天性溶血性貧血で、夜間に血管内溶血をおこし、早朝の褐色尿 (ヘモグロビン尿) を認めることが特徴でこの病名がある。補体に対して異常な感受性を獲得した赤血球 (PNH 赤血球) が補体の攻撃により血管内溶血を起こす。しかし、PNH の本態である補体に弱い特徴は赤血球にとどまらず、白血球や血小板の全血球に及ぶ。そのため症状が多彩で、溶血発作だけでなく、汎血球減少や血栓症、慢性腎臓病を合併し死に至る。また、軽症例では積極的に疑わないと診断がつかないことがあり注意を要する。

A. 疫学と病態

PNH の推定有病率は 100 万人に 1~5 人と

され、平成 10 年の厚労省の疫学調査 (大野班) で本邦の推定有病者数は 430 人であった。男女比はほぼ 1:1 で、診断時年齢分布は 20~60 歳代に多く、まんべんなく発症する。病因は X 染色体に存在する glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) アンカーの生合成を支配する PIG-A 遺伝子の変異である^{1, 2)}。GPI アンカー型膜蛋白とは GPI と呼ばれる糖脂質をアンカー (錨: いかり) として、血球細胞膜につなぎ止められている蛋白のことである。ヒトにはおよそ 150 種類の GPI アンカー型蛋白が存在している (表 1) が、合成障害による不完全な GPI アンカーでは GPI アンカー型膜蛋白は細胞表面にとどまることができない (図 1)。GPI アンカー型膜蛋白の代表的な蛋白が CD55、CD59 であり、これらは補体制御因子といわれている。変異血球膜表面における CD55、CD59 の補体制御因子

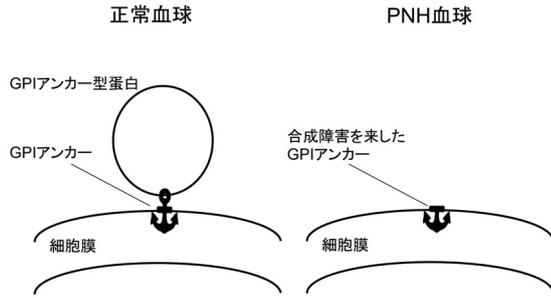


図1. GPI アンカーと GPI アンカー型蛋白の関係を
示した正常血球とPNH血球の模式図

(脚注) PNH 血球では PIG-A 変異により GPI アンカーが合成されないため、GPI アンカー型蛋白が細胞膜表面に結合できず欠損している。GPI: glycosylphosphatidylinositol

の欠損により、自己の補体の攻撃を受けやすくなるため赤血球では血管内溶血を来す。病名の由来となった早朝の肉眼的ヘモグロビン尿が起こる機序としては夜間睡眠中に CO_2 や乳酸などが蓄積し、局所的に血液 pH が酸性に傾くことによって補体が活性化され、溶血が生じると考えられている。補体が活性化する誘因としては夜間以外に、感染症、妊娠、手術、ビタミン C 過剰摂取などがある。PNH ではこれら誘因により一時的に補体の活性があると大量の溶血により肉眼的なヘモグロビン尿を認める。

正常な細胞は、補体障害を回避できるように、可溶性補体制御因子である C1INH、C4BP、Factor H、Factor I などや補体制御膜蛋白である CD35、CD46、decay-accelerating facto (DAF; CD55)、protectin (CD59) により補体の攻撃から保護されている。しかし、GPI アンカー型膜蛋白である CD55、CD59 の補体制御膜蛋白を欠損する PNH 赤血球は他の補体制御蛋白だけでは補体からの攻撃を完全には防御できず、補体活性化を機に補体の攻撃をうけ溶血する。実は、PNH の後天性 PIG-A 遺伝子変異は多能性幹細胞レベルでの異常であり、顆粒球やリンパ球、血小板など他の血球系統にも異常が及ぶ。また、GPI アンカーの合成障害により血球に欠失している GPI アンカー型蛋白は CD55、CD59 の膜蛋白だけでなく、接着因子や酵素、血液型抗原などに関与する蛋白にも及ぶ。遺伝子変異もフレ임シフ

ト変異が半数以上を示すが、ミスセンス変異、スプライス変異、ナンセンス変異などもあり、GPI アンカー型蛋白は完全欠損から部分欠損までである。PNH 患者では、GPI アンカー型蛋白欠損の異常血球と正常血球が混在しており、異常赤血球の割合が多いほど、特に GPI 完全欠損型血球が多いほど症状も重篤化する。

B. 症状

PNH の症状には、疲労感、呼吸困難、腹痛、嚥下障害、睡眠障害、QOL の低下、ヘモグロビン尿、勃起不全などがある。合併症として血栓症、汎血球減少、肺高血圧症、慢性腎臓病 (CKD) などがある。GPI アンカー型蛋白の欠損が多岐にわたれば、症状も多彩になると思われる。PNH 特有の溶血・血栓症状と汎血球減少の二面性がある。病名の由来ともなっている肉眼的ヘモグロビン尿は必ずしも全症例に認められるわけではなく、診断時にヘモグロビン尿を呈する症例は全体の 1/3 といわれ、肉眼的血尿がなくとも溶血性貧血があれば PNH も念頭において鑑別する必要がある。溶血以外に血小板の機能異常も関与して腸間膜静脈や肝静脈、門脈の血栓症を来し、急な腹痛を訴えることもある。動脈系よりも静脈系の血栓症が多い。本邦では血栓症の頻度は 4 ~ 10 % といわれ、欧米の 30 ~ 40 % 台と比べて少ないが、人種間で頻度が違う理由はよくわかっていない。しかし、前述した原因不明な血栓症をみた場合には、PNH も念頭に鑑別を進める必要がある。好中球アルカリフォスファターゼ (NAP)、CD14、CD16 などの欠損では好中球減少に加えて好中球機能低下ももたらし、易感染性となる。また、血小板減少による出血傾向も認める。汎血球減少は診断時に約 40 % 認める。

C. 検査所見

通常、正球性正色素性貧血となる。しかし、血管内溶血が長期にわたると、鉄欠乏を合併し、小球性を呈する。網赤血球は一般に増加している。白血球、血小板数も減少し、汎血球減



表1. PNH血球で欠失している GPI アンカー型蛋白

欠失蛋白	血球
補体制御因子 decay-accelerating factor (DAF, CD55) membrane inhibitor of reactive lysis (CD59)	全ての血球 全ての血球
接着因子 blast-1/CD48 LFA-3 (CD58) CD66 CD67	リンパ球 すべての血球 好中球, 好酸球 好中球, 好酸球
酵素 acetylcholinesterase (Ache) ecto-5'-nucleotidase neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	赤血球 B および T リンパ球の一部 好中球
受容体 FcRIII (CD16)	好中球, NK 細胞, マクロファージ, T リンパ球
CD14 urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)	単球, マクロファージ, 顆粒球 単球, 顆粒球
血液型抗原 Comer antigens (DAF) Yt antigens (AcheE) Holley Gregory antigen John Milton Hagen antigen	赤血球 赤血球 赤血球 赤血球, リンパ球
好中球抗原 NA1/NA2 (CD16) NB1/NB2	好中球 好中球
その他の膜蛋白 CAMPATH-1 antigen (CDw52) CD24	すべての血球 B リンパ球, 好中球, 好酸球

少を呈することが多い。NAP score は低値となる。骨髄は正形成、過形成、低形成それぞれが認められる。生化学検査では間接ビリルビンの上昇、LDH の上昇、ハプトグロビンの低下を認める。中でも LDH の高値は著しく、2,000 IU/L を越える例もまれではない。尿ではヘモジデリン尿が特徴的である。

特殊検査としては、砂糖水試験、Ham 試験(酸性化血清試験 acidified serum test)、などがある。Ham 試験では溶血の程度がわかるが、検査手技は面倒である。しかし、最近ではフローサイトメトリー検査が標準的な検査になりつつある。フローサイトメトリー法で血球膜上における CD55、CD59 の発現により、GPI アンカー型蛋白の欠損血球を感度・特異度も高く検査することができる。さらに、フローサイトメトリー法では 1% 未満の CD55、CD59 陰性血球も検出することが可能である。PNH 血球を評価すべき病態、疾患として 1) ヘモグロビン尿、2) クームス陰性血管内溶血性貧血 (特に LDH 高値、鉄欠乏を伴う場合)、3) 非典型的な静脈血栓 (Budd-Chiari 症候群、腸間膜や門脈の血栓、脳血管)、4) 再生不良性貧血、5) 骨髄異形成症候群 (不応性貧血)、6) 原因不明の嚙下障害、血管内溶血を伴う腹痛などである³⁾。

D. 診断

典型的な症例であれば、病歴と症状で容易に PNH を推測できる。しかし、非典型例や病初期では他疾患と類似しているため、診断までに数年を要することがある。貧血、網赤血球の増加、ハプトグロビン低値で溶血性貧血を疑うが、クームス試験陰性であれば AIHA の可能性は低くなり、家族歴や赤血球形態などで先天性溶血性貧血を否定できれば診断確定のため砂糖水試験や Ham 試験の特殊検査を行う。また、最近ではより感度、特異度も高いフローサイトメトリー法で解析することが多く、GPI アンカー型蛋白 (CD55、CD59) 欠損血球を 1% 以上認めれば、溶血所見が顕性化するといわれるのでこのような PNH は古典的 PNH (classical PNH) と診断してよい。また、再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) や骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) と鑑別を要する、または AA と PNH を相互移行する症例もあり、血球減少を伴う PNH を、骨髄不全を伴う PNH (PNH in the setting of another specified bone marrow disorder) としている。この中にはとくに小児や若年 PNH で認める MDS が先行する例もある⁴⁾。さらに、一見臨床的には問題にならないと思われるような 0.003% 以上というごくわずかな PNH 血球を AA では 10~50%、MDS では 10~20% に検出される。微小 PNH 血球が検出される AA、MDS では免疫抑制療法の反応性が良好という特徴がある⁵⁾。溶血が明らかではない PNH を PNH-subclinical in the setting of another specified bone marrow disorder として PNH を 3 つの病型に分類している³⁾。

E. 治療

根本的治療としては造血幹細胞移植が唯一の治療であるが、イタリアでは 19 年間に 26 例の PNH に対して同種移植を行い、10 年無病生存率 57%、移植関連死は 42% の成績であった⁶⁾。移植合併症のリスクがあり、血栓症や反復する溶血発作、汎血球減少の程度によるが、同種移



植は重症例に限定されることが多いだろう。貧血に対しては造血能を促進する蛋白同化ステロイドである酢酸メテノロン（プリモボラン®）が通常用いられる。溶血発作に対しては副腎皮質ステロイドを用いる。ヘモグロビン尿による鉄欠乏に対しては少量の鉄剤を投与する。ただし、鉄剤は異常赤血球の産生が亢進し、溶血発作の誘因にもなるので過量投与にならないよう注意が必要である。貧血が重度であれば輸血を行うが、補体を含む血漿成分は少ないので、濃厚赤血球で十分なことが多く、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。溶血発作が急激におこり、大量のヘモグロビン尿が排出され、腎不全が危惧される場合には、ハプトグロビン製剤の点滴を行う。血栓症対策としてはワーファリンやヘパリンなどによる抗凝固療法を行う。溶血に対して補体第5成分（C5）に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブ（ソリリス®）は劇的な効果があり、本邦では2010年に承認された。補体活性化経路には近位補体経路と終末補体経路があるが、エクリズマブは近位補体活性に影響を与えずに、補体C5に高い親和性で結合することにより終末補体経路のみを阻害する。作用機序から当然、エクリズマブは根本治療ではなく、投与により溶血が抑えられる分、エクリズマブ投与後のPNH血球はむしろ増加する。終末補体複合体は髄膜炎菌の除去にも働いているので、エクリズマブは、髄膜炎菌感染症合併のリスクが生じる。投与前に髄膜炎菌ワクチン接種が望ましい。ワクチン接種後も髄膜炎菌感染症の合併に注意する。日本人を対象にした第II相試験であるAEGIS臨床試験では溶血が87%抑制された⁷⁾。エクリズマブは新しい薬剤であるが、終末補体経路を抑制することによる髄膜炎菌を始めとする感染症の問題、高額医療となる医療経済的な問題などがあり、PNH患者全例を対象とした薬剤ではない。溶血発作を繰り返し輸血依存になる症例や、生命予後に関わる血栓症を有する症例が適応になる。骨髄不全症（汎血球減少）には効果がないので、その際は

リスクを考慮して造血幹細胞移植を行う。

F. 予後

5%は自然寛解するといわれている。古典的PNHは慢性に経過し、比較的予後は良好で発症/診断からの長期予後は本邦では平均生存期間が32.1年、50%生存が25年である⁸⁾。本邦では重症感染症、出血、腎不全、MDS・白血病、血栓症が主な死因であるが、米国では血栓症、重症感染症、出血、MDS・白血病と血栓症が最も多かった。血栓症を伴うと予後不良となるが、エクリズマブの登場でさらに予後は改善することが期待される。

終わりに

PNHは後天性PIG-A遺伝子変異によるGPIアンカー欠損症であり、GPIアンカー型蛋白を欠く疾患である。病因遺伝子も判明し、エクリズマブという新規薬剤は出たが、未だ病態が不明な点や安全に治癒をもたらす治療法の開発にはたどり着いておらず、今後の発展に期待したい。

文献

- 1) Hidaka M, et al. Impaired glycosylation of glycosylphosphatidylinositol-anchor synthesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leucocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 191: 571-579, 1993.
- 2) Takeda J, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73:703-711, 1993.
- 3) Parker C, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699-3709, 2005.
- 4) Ware RE, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *New Engl J Med* 325:991-996, 1991.
- 5) Horikawa K, et al. Cyclosporine-responsive pancytopenia and HLA class II alleles of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 63:165-166, 1996.



- 6) Santarone S, et al. Hamatopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) . Haematologica 95:983-988, 2010.
- 7) Kanakura Y, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int J Hematol 93:36-46, 2011.
- 8) Nishimura J, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicina (Baltimore) 83:193-207, 2004.



QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（64.肉眼的血尿）を付与いたします。

問題

次の設問 1) ~ 5) に対して、○か×でお答え下さい。

- 1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症は血管外溶血である。
- 2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症は汎血球減少を来す。
- 3) 発作性夜間ヘモグロビン尿症による血栓症は静脈系より動脈系血栓症が多い。
- 4) 発作性夜間ヘモグロビン尿症では直接クームス試験が陽性となる。
- 5) 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対してエクリズマブを投与する際は髄膜炎菌感染症に注意する。



CORRECT ANSWER!

7月号 (Vol.47) の正解

日常臨床における脂質異常症の取り組み：最近の考え方

問題

次の設問 (1) ~ (5) に対して、○か×でお答えください。

- (1) 家族集積のある高HDL コレステロール血症はすべて長寿家系とみなすことが出来る。
- (2) 糖尿病患者では動脈硬化惹起性のリポ蛋白が増加していることが少なくない。
- (3) 人類の遺伝性脂質異常症の中で最も高頻度な疾患は家族性複合型高脂血症 (FCHL) である。
- (4) 低HDL コレステロール血症の対処法として減量は有効な手段とは言えない。
- (5) 甲状腺機能低下症ではしばしば高LDL コレステロール血症を伴う。

正解 1.× 2.○ 3.○ 4.× 5.○