発作性夜間へモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和1年改訂版

発作性夜間へモグロビン尿症 (PNH) の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ

(責任者)

金倉 譲 住友病院

(メンバー:R1年度改訂分)

三谷 絹子

二宮治彦筑波大学中熊秀喜和歌山県立医科大学七島勉福島県立医科大学川口辰哉熊本保健科学大学

中尾 眞二 金沢大学 神田 善伸 自治医科大学 池添 隆之 福島県立医科大学 後藤 明彦 東京医科大学 小原 直 筑波大学 櫻井 政寿 慶應義塾大学 髙森 弘之 大阪大学 大阪大学 植田 康敬 大阪大学 木下 タロウ 西村 純一 大阪大学

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 研究代表者 三谷絹子

獨協医科大学

令和2年(2020年)3月

目 次

- 1. 緒 言
 - 1) はじめに
 - 2) 作成法
 - (1) 構成メンバー
 - (2) 信頼度 (エビデンスレベル)
- 2. 定義(疾患概念)
- 3. 診断基準 病型分類
- 4. 重症度基準
- 5. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 臨床病歴と自然歴
 - 3) 自然寬解
 - 4) 死因
 - 5) 長期予後
 - 6) 予後因子
- 6. 病因・病態
 - 1) 溶血機序
 - 2) 病因遺伝子
 - 3) PNH クローン拡大機序
- 7. 症状および臨床経過
 - 1) 溶血 (ヘモグロビン尿) および関連事項
 - 2) 造血不全
 - 3) 異常造血 (MDS あるいは白血病への移行)
 - 4) 血栓症
 - 5) 感染症
- 8. 検 査
 - 1) フローサイトメトリー
 - (1) PNH タイプ血球の検出法
 - (2) 微少 PNH タイプ血球の意義
 - (3) PNH スクリーニングとフォローアップ
- 9. 治療指針
 - 1) 治療薬・治療法
 - (1) エクリズマブ、ラブリズマブ
 - (2) 副腎皮質ステロイド薬
 - (3) 輸血療法
 - (4) 鉄剤·葉酸
 - (5) ハプトグロビン
 - (6) 免疫抑制剤
 - (7) G-CSF
 - (8) 蛋白同化ステロイド薬
 - (9) 造血幹細胞移植
 - (10) 血栓溶解剤・ヘパリン
 - (11) ワルファリン

参考文献

1. 緒 言

1) はじめに

発作性夜間へモグロビン尿症(PNH)は、昭和 49(1974)年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」(班長 三輪史朗)によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 30 年間にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。PNH は頻度は低いが特徴的な臨床像によってとらえられ定義づけられてきた。溶血性貧血の一病型としてのみでなく、骨髄不全をきたす幹細胞異常としての側面を併せ持つ。平成 5(1993)年の木下らのグループによる PIGA 遺伝子変異の発見 11 とそれに引き続く分子生物学的な研究は、この謎に満ちた疾患の理解を一変させたといってよいであろう。平成 13(2001)年には国際シンポジウム「PNH と近縁疾患:分子病態の視点から」が東京で開催され、世界の代表的研究者が一堂に会し、国際協調の気運が生まれた。平成 15(2003)年には、Duke Symposium on PNH がアメリカノースカロライナ州で持たれ、国際研究協力を目的とした国際 PNH 専門家会議(International PNH Interest Group, I-PIG)が組織された。I-PIG はまず、国際的に共通する診断基準と診療ガイドラインの作成をめざし、それをコンセンサス・ペーパーとして公表した 21 。

この「PNH の診療の参照ガイド」は、このような国際的な潮流と同調する形で作成された経緯があるが、平成11年度~16年度に行われた「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」(小峰班)の6年間の調査研究活動を総括する意味合いも併せ持っており、その意味で我が国独自のものでもある(平成17年3月)。その後、小澤班(平成17年度~22年度)、黒川班(平成23年度~26年度)、荒井班(平成27年度、28年度)、三谷班(平成29年度~令和元年度)に引き継がれ、数回の改訂を経て、今回令和2年3月に改訂を行うものである。

2) 作成法

厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究班」(班長 三谷絹子)の研究者を中心に、 我が国の PNH 研究者(日本 PNH 研究会)の参加を得て、診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワ ーキンググループを編成し、Evidence-based Medicine (EBM) の考え方に沿ってできるだけ客観的な エビデンスを抽出するように文献評価作業を進めた。

ワーキンググループで作成された案は、上記研究班の令和元年度合同班会議総会に提示され、検討 のうえ改訂された。

(1) 構成メンバー

PNH診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループのメンバーは表紙に記載した通りである。

(2) 信頼度 (エビデンスレベル)

引用した文献は、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) のエビデンスレベルの定義に従い、該当する本文中に注記した。

Level of evidence by the US agency for Healthcare Research and Quality

エビラ	エビデンスのレベル		色のレベル
Ia	複数の無作為化比較試験のメタアナリシスによるエビデンス	Α	強く推奨されるもの
Ib	少なくとも一つの無作為化比較試験によるエビデンス		
IIa	少なくとも一つのよくデザインされた非無作為化比較試験による	В	一般的に勧められるも
	エビデンス		の
IIb	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究		
	によるもの		
III	よくデザインされた非実験的記述的研究によるエビデンス		
	(比較研究、相関研究ケース研究)		
IV	専門家委員会報告や意見、あるいは、権威者の臨床経験によるエ	С	担当医、患者の自由意
	ビデンス		志できめてよいもの

また、4. 疫学 に関しては、厚生労働省 疫学班(班長 大野良之)による平成10年度全国調査の成績を用い、臨床病態等については平成11年度に開始した日米比較調査研究の成績を中心に用いた。

PNH は希な疾患であり、これまでにエビデンスレベルの高い臨床研究は極めて少ないことに留意が必要である。治療に記載されている薬剤には、保使用が含まれていることにも留意頂きたい。また、PNH の臨床像は欧米白人例と我が国を含むアジア人とでは、一定の差異を認めることも明らかにされているので、欧米からの報告を我が国の症例にそのまま適用するのは不適切である可能性が残される。

2. 定義(疾患概念)

発作性夜間へモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)は、PIGAを含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を有する造血幹細胞がクローン性に拡大して生じる、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血(aplastic anemia, AA)を代表とする後天性骨髄不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNH に特徴的な合併症である。また稀ではあるが、急性白血病への移行もある。

3. 診断基準(令和元年度改訂)

- 1. 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿(淡赤色尿〜暗褐色尿)を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
- 2. 以下の検査所見がしばしばみられる。
 - 1) 貧血および白血球、血小板の減少
 - 2) 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 3) 尿ヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
 - 4) 好中球アルカリホスファターゼスコア低下、 赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
 - 5) 骨髄赤芽球増加(骨髄は過形成が多いが低形成もある)
 - 6) Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性
 - 7) 直接クームス試験が陰性
- 3. 上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
 - 1) グリコシルホスファチヂルイノシトール(GPI)アンカー型タンパク質の欠損血球(PNH タイプ赤血球)の検出と定量
- 4. 骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに 分類する必要はない。
 - 1) 古典的 PNH
 - 2) 骨髓不全型 PNH
 - 3) 混合型 PNH

5. 参 考

- 1) 確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値 上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球(II 型+III 型)が 1%以上 で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。
- 2) 国際分類では、GPI アンカー型タンパク質の欠損赤血球が検出されれば PNH とされるが、溶血所見が明らかでない微少 PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症(subliclinical PNH: PNHsc)は、臨床的 PNH とは区別する。
- 3) PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。このため、骨髄不全 患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して高感度フローサイトメト リーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。
- 4) 直接クームス試験は、エクリズマブまたはラブリズマブ投与中の患者や自己免疫性溶血性 貧血を合併した PNH 患者では陽性となることがある。
- 5) 混合型 PNH とは、古典的 PNH と骨髄不全型 PNH の両者の特徴を兼ね備えたり、いずれの特徴も不十分で、いずれかの分類に苦慮したりする場合に便宜的に用いる。

4. 溶血所見に基づいた重症度分類 (令和元年度改訂)

軽 症 下記以外

中等症 以下のいずれかを認める

溶血

・中等度溶血、または時に溶血発作を認める

溶血に伴う以下の臓器障害・症状

- ・急性腎障害、または慢性腎障害の stage の進行
- ・平滑筋調節障害:胸腹部痛や嚥下障害(嚥下痛、嚥下困難)などはあるが 日常生活が可能な程度、または男性機能不全

重 症 以下のいずれかを認める

溶血

- ・高度溶血、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す
- ・ 定期的な輸血を必要とする

溶血に伴う以下の臓器障害・症状

- ・血栓症またはその既往を有する(妊娠を含む)
- 透析が必要な腎障害
- ・平滑筋調節障害:日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害 (嚥下痛、嚥下困難)
- 肺高血圧症
- 注1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 3~5 倍程度

高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8~10 倍程度

- 注2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。
 - 時にとは年に1~2回程度、頻回とはそれ以上を指す。
- 注3 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。
- 注4 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。

5. 疫 学

1) 発生頻度

厚労省の平成 10 年度疫学調査班(大野班)の層化無作為抽出法によるアンケート調査によると、わが国における PNH の推定有病者数は 430 人であった 3 【 Π 】。発症頻度に関しては、中国で 17,600,344 人の住人に対して 1975 年から 1984 年の 10 年間にわたり追跡された調査によると、この間に 22 名が PNH を発症し、100 万人あたりの発症頻度は 1.2 人(range: 0-2.8)、罹患率は 6.93 人と推定された 4 【 Π 】。性差については、近年の報告では各国とも男女比がほぼ 1:1 である(表 1)。

表 1 PNH の地域的性差・年齢の比較

女					
著者	玉	症例数	男性数/女性数	男女比	診断年齢中央値(歳)
Hillmen P et al ⁵⁾	イギリス	80	33/47	0.7	42
de Latour RP et al ⁶⁾	フランス	460	210/250	0.8	34
Nishimura J et al ⁷⁾	アメリカ	176	77/99	0.8	30
	日本	209	118/91	1.3	45
Chou WL et al ⁸⁾	台湾	63	32/31	1.0	37.5
Jang JH et al ⁹⁾	韓国	301	152/149	1.0	37
Muñoz-Linares C et	スペイン	56	36/20	1.8	38
al ¹⁰⁾	25 か国	1610	753/857	0.9	32
Schrezenmeier H et					
al ¹¹⁾					

診断時(初診時)年齢中央値は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、日本が 45 歳 (range: 10-86)でアメリカが 30歳 (range: 4-80)に対して有意に高かった 7 【III】。診断時年齢分布は、日本では 20-60歳代にまんべんなく発症するのに対し、アメリカでは 10-30歳代にピークをむかえその後徐々に減少する(図

1)。この差は、アジア症例では血栓症をはじめとする PNH 症状が著明でないために診断が遅れやすいからではないかと考えられている。なお、表 1 に示した通り、他国の診断年齢中央値も 30-40 歳代であり、日本も一応この範疇には入っている。

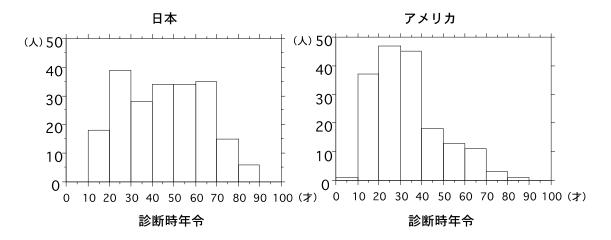


図 1 日本とアメリカにおける PNH 患者の診断時年齢 ⁷⁾

2) 臨床病歴と自然歴

当班の日米比較調査による診断時の臨床所見と検査所見の比較を表2に示すっ【Ⅲ】。

		日本	アメリカ
先行病変		症例数(%)	症例数(%)
再生不良性貧血		79 (37.8)	51 (29.0)
骨髓異形成症候群		10 (4.8)	9 (5.1)
初発症状			
ヘモグロビン尿	*	70 (33.5)	88 (50.0)
貧血	*	197 (94. 3)	155 (88.1)
白血球(好中球)減少	*	151 (72.3)	80 (45.5)
血小板減少	*	132 (63. 2)	92 (52.3)
感染症	*	7 (3.4)	24 (13.6)
	*	13 (6.2)	34 (19.3)
検査所見		Mean \pm S.E.	Mean ± S.E.
HGB (g/dL)	*	8.2 ± 0.2	9.7 ± 0.2
網状赤血球数(X 10 ⁶ /L)	*	78.3 ± 6.2	195.3 ± 13.1
白血球数 (X 10 ⁶ /L)	*	3475.3 ± 137.5	4947 ± 198.6
好中球数 (X 10 ⁶ /L)	*	1781.6 ± 132.5	3005.1 ± 156.4
血小板数 (X 10º/L)	*	96.0 ± 5.8	140.1 ± 8.6
LDH (U/L)		1572.3 ± 91.7	2337.2 ± 405.6

表2 日本とアメリカにおける診断時の臨床所見と検査所見 7)

先行病変として AA を伴う頻度は、日本が 37.8%に対しアメリカが 29.0%と日本がやや高かったが、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) の頻度は 5%前後で差はなかった。

診断時初発症状の頻度は、造血不全症状と考えられる貧血、白血球(好中球)減少、血小板減少は日本で有意に高かったが、PNHの古典的症状と考えられるヘモグロビン尿、感染症、血栓症はアメリカで有意に高かった。

診断時検査所見も同様に、造血不全を反映するヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数は日本でより低値の傾向を示したのに対し、溶血を反映する網状赤血球、LDH はアメリカでより高値の傾向を示した。

当班の日米比較調査による臨床経過の比較についても同様に表3に示す 7 【Ⅲ】。

^{*;} P<0.05

衣3 日本とアグリカにおける脚外柱週				
		日本	アメリカ	
合併症		症例数(%)	症例数(%)	
造血不全		76 (36.4)	58 (33.0)	
血栓症	*	9 (4.3)	56 (31.8)	
重症感染症	*	19 (9.1)	32 (18.2)	
骨髄異形成症候群		8 (3.8)	6 (3.4)	
白血病		6 (2.9)	1 (0.6)	
腎不全		22 (10.5)	16 (9.1)	

表3 日本とアメリカにおける臨床経過 7)

経過中の合併症としては、PNHの古典的症状である血栓症、重症感染症は有意にアメリカに多かったものの、造血不全の頻度には差はなかった。

以上のことは、アジア症例では造血不全症状が主体であるのに対し、欧米例では古典的な PNH 症状が 前面に出ていることを示しているものと思われた。

また、国際レジストリデータ(25 か国 1610 例)によると、16%が血栓症、14%が腎機能障害の既往を有していた。PNH クローンサイズが大きい群ほど、あるいは LDH 高値群ほど血栓症を発症する頻度が有意に高かったことが示されている 11 【 Π 】。

3) 自然寛解

PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度に関しては、イギリスの 15%という非常に高い報告もあるものの 50【Ⅲ】、フランスの報告 120【Ⅱ】でも当班の日米比較調査 70 【Ⅲ】でもせいぜい 5%までであった。これは、診断基準および寛解基準の曖昧さによる差異と考えられ、これらの国際的な基準の整備が求められる。イギリスの 80 例の報告では、自然寛解と診断された 12 例について可能な限り詳細に解析して、赤血球や好中球で PNH タイプ細胞が消失しても、少数の PNH タイプ細胞がリンパ球には残ることが指摘されている 50。おそらくこれは、リンパ系細胞の寿命が長いために、PNH 幹細胞クローンが死滅しても、リンパ系 PNH クローンは生き残るものと理解される 130。

4) 死因 当班の日米比較調査による死因別統計を表 4 に示す ⁷⁾【Ⅲ】。

		1 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 - 7 -	
		日本	アメリカ
死因		症例数(%)	症例数(%)
出血		9 (23.7)	4 (10.5)
重症感染症		14 (36.8)	14 (36.8)
血栓症	*	3 (7.9)	16 (42.1)
骨髓異形成症候群/白血病		6 (15.8)	3 (7.9)
腎不全		7 (18.4)	3 (7.9)
癌		2 (5.3)	2 (5.3)
原因不明		0	2 (5.3)

表4 日本とアメリカにおける死因別統計 $^{ imes}$

*; P<0.05

死因別統計の内訳はアジアと欧米では大きく異なっており、アジア症例では出血が多く(10-40%)、血栓症が少ない(10%未満) $^{4,7)}$ 。一方欧米例では、血栓症が多く(30%以上)、出血が少ない(20%未満)という特徴がある $^{5,7,12)}$ 。しかし、近年の韓国からの報告によれば、死因として重症感染症(32.6%)の次に多いのは血栓症(16.3%)、次いで出血(9.3%)となっており、治療や生活様式の変化が影響を及ぼしている可能性がある 9 。

以上のデータはいずれもエクリズマブ導入前であるが、エクリズマブは血栓症の発症を抑制する効果があり ¹⁴⁾【Ⅱ】、今後死因は大きく変化する可能性がある。

^{*;} P<0.05

5) 長期予後

長期予後に関しては、エクリズマブの導入前後によって、大きく変化している。

■エクリズマブ導入前

当班の日米比較調査による診断後の生存率曲線(Kaplan-Meier 法)を図2に示すっ【Ⅲ】。

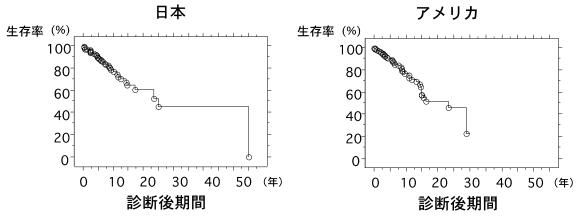


図2 日本とアメリカにおける診断後の生存率曲線(Kaplan-Meier 法)⁷⁾

診断後の平均生存期間は、日本が 32.1 年とアメリカの 19.4 年に対し長かったが、50%生存期間では、日本が 25.0 年、アメリカが 23.3 年と差はなく、Kaplan-Meier の生存曲線でも統計的に有意差はなかった。いずれも、これまでに報告された 50%生存期間と比べると、比較的長いものであった(フランス(14.6 年) 12 【 II 】、イギリス(10.0 年) 5 【 III 】、アメリカ小児例(13.5 年) 15 【 III 】、フランス(22 年) 6)。

■エクリズマブ導入後

25 か国から登録されている国際レジストリデータ(2356 例;エクリズマブ使用例はこのうち25.5%)では、10 年間での死亡率は 5.24%であった。なかでも AA-PNH 症候群(374 例)の死亡率は 18.36%と古典的 PNH と比較し有意に高い値であった $^{16)}$ 【 Π 】。エクリズマブの導入により古典的 PNH の予後が改善していると考えられる。

さらに、エクリズマブ治療患者(79例)のフォローアップデータ(治療期間中央値39か月)では、英国において年齢・性別を整合させた健康な対照集団の生存率を比較したところ、 エクリズマブ投与群と対照集団との間に死亡率の差は認められなかった【II】 17 。まだ短い期間のデータではあるものの、エクリズマブは PNH の予後を劇的に改善させたことが裏付けられた。一方、エクリズマブ投与 PNH 患者の 21015.7 人年におよぶ大規模な解析では、8 名の致死的髄膜炎菌感染症が観察されている 18 。 髄膜炎菌感染症以外では、エクリズマブに関連した死亡は報告されていない。

6) 予後因子

予後因子に関しては、エクリズマブ導入前のデータとなる。

フランスの予後因子の多変量解析 (220 例) によると、1) 血栓症の発症 (相対死亡危険率 (RR) =10.2)、2) 汎血球減少症への進展 (RR=5.5)、3) MDS/急性白血病 (acute leukemia, AL) の発症 (RR=19.1)、4) 診断時年齢 55 才以上 (RR=4.0)、5) 複数の治療必要症例 (RR=2.1)、6) 診断時の血小板減少 (RR=2.2) の 6 項目が予後不良因子として示された ¹²⁾【II】。また、AA から発症の PNH は予後良好であった (RR=0.32)。

韓国における予後因子の多変量解析(301例)によると、1)血栓症の発症(RR=7.1)、2)腎機能障害(RR=3.0)、3)骨髄不全症の合併(RR=2.5)の3項目が予後不良因子として示された 9 【II】。

また、当班の日米比較調査によると、日米に共通する予後不良因子は、1)診断時年齢 50 才以上、2) 診断時重症白血球(好中球)減少症、3)重症感染症の合併であった(表 5) ⁷⁾【Ⅲ】。米国例のみの因子は 1)診断時血栓症の既往、2)診断時 MDS の既往、3)血栓症の発症で、本邦例のみの因子は 1)MDS の発症、2)腎不全の発症であった。血栓症は本邦例においても重篤な合併症であるが、頻度が低く予後不良因子として検出するには至らなかったと思われる。

5.4

3.7

1.4

0.5

衣り 日本とアグリカにおける王叩子後个氏囚士					
日本		ア	メリカ		
P 値	寄与度	P 値	寄与度	_	
				_	
<0.0001	9. 5	<0.0001	14. 4		
<0.0001	16. 3	<0.0001	30. 5		
0.2	1.3	0.0072	6. 1		
0.7	0.1	0.005	7. 7		
	P 値 <0.0001 <0.0001 0.2	日本 P値 寄与度 <0.0001	日本 ア P値 寄与度 P値 <0.0001	日本 アメリカ P値 寄与度 P値 寄与度 <0.0001	

3.6

10.1

4.6

7.7

0.004

0.03

0.9

0.4

日本とアメリカにおける生命予後不良因子 7)

0.052

0.0007

0.03

0.003

6. 病因・病態

腎不全

重症感染症

骨髓異形成症候群

診断時

合併症 血栓症

1) 溶血機序

1866 年、Gull により PNH と思われる最初の症例が報告され 19)、1882 年、Strübing は肉眼的ヘモグ ロビン尿などの血管内溶血を主とする PNH の疾患概念を提唱した 20)。1937 年、Ham は PNH の血管内溶 血が酸性化血清による補体溶血である事を明らかにした²¹⁾。その後も高力価の抗 I 抗体血清や砂糖水 による補体溶血機序が報告されたが 22,23)、分子レベルでの機序は長らく不明であった。しかし、分子 生物学的研究の進歩に伴い 1983 年、PNH の赤血球膜における CD55 (decay-accelerating factor: DAF) の欠損^{24,25)}、次いで1989年、CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis: MIRL)の欠損が報告さ れた²⁶⁾。CD55 と CD59 は glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型タンパク質に属し²⁷⁾、前者 は C3 および C5 転換酵素の崩壊を促進する事により補体活性化反応の前期経路を ²⁸⁾、後者は C5b-8 へ の C9 の結合に伴う複合体 (膜侵襲複合体 membrane attack complex, MAC)形成および C9 の重合を抑 える事により補体活性化反応の後期経路を阻害する (図 3)29-31)。赤血球膜上における CD55 の遺伝的欠 損を示す Inab 表現型では、in vitroでは軽度の溶血亢進を呈するものの溶血所見を認めない 32,33)。一 方、赤血球を含む血液細胞・培養した線維芽細胞・皮膚組織の細胞における CD59 の遺伝的欠損症では、 in vitroでも顕著な溶血亢進を呈し、PNHと変わりのない溶血所見および症状を認める 33-35)。また C9 欠損を伴う PNH 症例においては PNH III 型赤血球の割合が 90%以上と高かったにも拘わらず、溶血症状 を認めなかった 36。以上より、PNH の溶血機序には、補体活性化反応の後期経路に関与する CD59 の欠 損が特に重要であることが示唆される。実際、PNHへのエクリズマブ(ヒトC5モノクローナル抗体)は 補体による血管内溶血に著効を示すことが証明されている37)。

PNH の溶血においては三種類の補体活性化経路の内でも第二経路(副経路)が重要な役割を果たし ている³⁸。第二経路は常に活性化されている状態にあり、PNH の慢性的な溶血を説明できる。一方、 PNH においては肉眼的ヘモグロビン尿を伴う急性の溶血(溶血発作)を認めることがある。その誘因 として感染症、外科的処置、生理・妊娠・分娩、輸血、鉄剤投与 200、ワクチン接種、寒冷暴露、激し い運動、ビタミン C の過剰摂取 39)、睡眠 20)などが指摘されてきた。これらの誘因が補体活性化反応を 増幅するのは間違いないと思われるが、それぞれの誘因の増幅機序は必ずしも明確とは言えない。感 染症においては微生物の細胞表面の多糖類が第二経路の活性化物質として作用し、補体活性化反応を 増幅すると考えられる。Nakakuma らは感染に伴う赤血球膜抗原の変化から隠蔽されていた抗原が露出 し、これに対する自己血清中の自然抗体が結合することで古典経路が活性化することによる溶血機序 を提唱している 40)。また血管内溶血による鉄欠乏性貧血を合併した症例に対して鉄剤投与を行うと溶 血発作を起こすことがあるが、この機序として鉄剤投与に伴う PNH 赤血球の産生亢進が考えられてい る 41)。 さらに睡眠による溶血亢進は、睡眠中の呼吸数減少により血中 CO2 が蓄積し酸性に傾くために 補体活性化経路が亢進するという説 42,43)や、夜間の腸蠕動運動低下により lipopolysaccharide (LPS) などのエンドトキシン吸収が増加することに伴い補体活性化経路が亢進するという説 44)で説明されて きた。

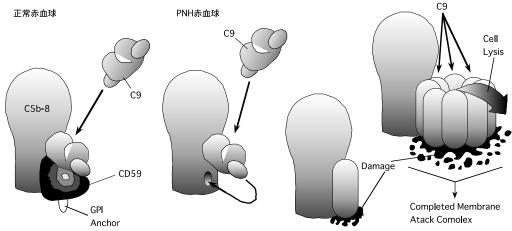
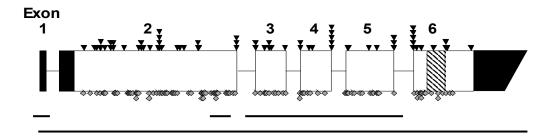


図3 補体溶血のメカニズム

2) 病因遺伝子

PNH 血球では glycosylphosphatidylinositol(GPI)といわれる糖脂質を利用して細胞膜に結合する GPI アンカー型タンパク質(GPI-AP)全てが欠落していることが判っていたが、個々の GPI-AP の構造遺伝子は正常であったので $^{45,46)}$ 、PNH 血球における GPI-AP 欠損の原因はアンカー部分の合成に関わる遺伝子変異と考えられた。木下らは、PNH 患者から樹立した B リンパ芽球株の詳細な解析から 47 、PNH の異常はホスファチジルイノシトールに N-アセチルグルコサミンを付加する最初のステップに異常を持つ相補性 Class A の変異であることを突き止め $^{48-50)}$ 、発現クローニング法を用いこの異常を相補する遺伝子 phosphatidylinositolglycan-classA(PIGA)を PNH の責任遺伝子として報告した $^{1,51,52)}$ 。現在までに報告された各国の PNH147 例全例で、178 の PIGA 変異が同定されている(図 4) 53 。1 塩基置換と 1 塩基挿入・欠失が多く、2 塩基までの異常が 82%を占めた(表 6)。変異様式は多種多様で翻訳領域とスプライス部位に広く分布し hot spot は存在せず、変異の結果フレームシフトを起こす例が 57%と大部分を占めた(表 6)。23 例で複数の異常クローンを認め、うち 2 例では 4 種の異常クローンが同一患者から同定され、PNH は従来理解されていたような単クローン性というよりはむしろオリゴクローン性の疾患であることが判った(表 6)。



▼ : Base Substitution

♦ : Deletion / Insertion

- : Large Deletion / Insertion

図 4 各国の PNH 患者 147 例で同定された 178 の PIGA 遺伝子変異の分布 53)

I. Type		II. Conseque	nce	III.	Clonality
Type	Number	Consequence	Number	Clonality	Number
Base substitution	65	Frameshift	102	Mono	121
Deletion		Missense	32	Oligo	
1 nt	48	Nonsense	18	Two	19
2 nt	10	Altered splicing	22	Three	2
3 nt	13	In-frame		Four	2
Insertion		deletion/insertion	4		
1 nt	20				
2 nt	3				
3 nt	8				
Others	11				
Total	178	Total	178	Total	144

表 6 各国の PNH 患者 147 例で同定された 178 の PIGA 遺伝子変異サマリー⁵³⁾⁴⁶⁾

nt=nucleotide

近年、PIGA と同様に GPI-AP の生合成に必要な PIGT遺伝子の変異によって起こる PNH の 4 症例(以下 PIGT-PNH と表記し、区別のために PIGA 変異による PNH を PIGA-PNH と表記する)が報告された $^{54-56}$ 。PIGT遺伝子は、 2 O 番染色体にあるため GPI アンカー欠損をもたらすには両アレルに変異が起こる必要がある。PIGT-PNH 症例では、片方のアレルには生殖系列の変異があり、もう一方のアレルに造血幹細胞において体細胞変異が起こっていた。PIGT-PNH の特徴は、PIGA-PNH に典型的な溶血と血栓症を呈するが骨髄不全が見られないことである。さらに加えて、再発性の関節痛、じんましん様皮膚症状、発熱、非感染性髄膜炎などの自己炎症症状が見られ、インフラマソームの活性化が推察される点が PIGA-PNH との相違点である。この症状の違いは、GPI-AP 生合成経路における PIGA と PIGT の働きの違いで説明される。すなわち、PIGA は生合成経路の最初の反応に働くため、欠損細胞には何も蓄積しないが、一方 PIGT は合成された GPI をタンパク質に結合する反応に働くため、欠損細胞ではアンカーに用いられなかった GPI が蓄積し細胞表面にも発現している。蓄積した GPI が補体の活性化と協同してインフラマソームの活性化を起こすと考えられる 56 。

また溶血機序の項で記したように CD59 遺伝子変異により小児期より PNH と同様の溶血をきたす先天性 CD59 欠損症が知られている。溶血以外にギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱随性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)様の神経症状を呈する例のあることが特徴である 57-59)。

3) PNH クロ-ン拡大機序

PIGA 変異を有する PNH 造血幹細胞クローンの拡大の結果、GPI-AP の欠失した PNH 血球が末梢血で優勢になったとき、PNH はその特有の症状を呈する。マウス相同遺伝子 piga を破壊した PNH モデルマウスを作製し、長期間観察しても異常クローンの拡大は観察されないことから、PNH の発症には PIGA 変異だけでは不十分だと考えられる $^{60-64}$ 。 PNH は何らかの造血不全を伴っていることが多く、AA の経過中に PNH の発症をみる例を AA-PNH 症候群と称するように、AA と PNH の関連性は指摘されてきた 65 。重症 AA は免疫学的機序により造血幹細胞が傷害を受け造血不全が生じたと考えられ、抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin,ATG)、抗リンパ球グロブリン(antilymphocyte globulin,ALG)等の免疫抑制療法が効果を発揮することがある。こうした AA 患者の多く (13-52%)は、PNH 血球 (0.003%以上)を有していることが 1990 年代に入り相次いで報告されている $^{66-72}$ 【Ⅲ】。このことから、PNH クローンは免疫学的傷害を受けにくいことにより相対的に増加すると考えられた(エスケープ)。

PNH クローンの拡大機序としては、多段階説が提唱されている 73 。 すなわち、まず造血幹細胞に PIGA 変異が起こる(Step 1)。これは健常人でも比較的よく起こっていることも示されていることから 74,75 、PIGA 変異のみでは PNH は発症しないことが示唆される。このことは上述のマウスモデルの結果 とも一致する。PIGA変異が起こった個体に AA で起こるような免疫学的攻撃が加わると、おそらく GPI-AP 陰性幹細胞はこの攻撃を免れるために、PNH クローンは相対的に増加する(Step 2)。しかしながら、AA から発症してきた PNH や高度な造血不全を伴う PNH では PNH 細胞の割合は多くとも 30%くらいであり、その後も急激な増加をするこなく長期に安定している例がほとんどであることを考えると、これだけでは古典的 PNH への進展を説明するには不十分である。そこで、Step 2 で相対的に増加した PNH

幹細胞に良性腫瘍的な増殖を誘導するような付加的な遺伝子異常が加わることによって、さらなる増殖が誘導されると、PNH クローンが拡大した古典的 PNH 病態は完成する(Step 3)、というのが多段階説である。しかしながら、これらのステップは必ずしもこの順序で起こらないことが、Shen らの体細胞突然変異の解析から明らかにされている ⁷⁶⁾【Ⅲ】(図 5)。

多段階説の Step 2 では造血障害を引き起こす免疫学的傷害が造血幹細胞上の GPI-AP をターゲット としていれば、GPI-AP を発現する正常幹細胞は傷害されるのに対し、GPI-AP を欠損する PNH 幹細胞は この傷害を免れることになり、PNH クローンが拡大する機構をうまく説明することができる。 Maciejewski らは、PNH(古典的 PNH、PNH-AA 症候群)だけでなく GPI-AP 陰性細胞を持つ AA や MDS に おいて、MHC クラス II の DR2 型を持つ症例の頻度が健常者と比較して有意に高いことを報告したで 【Ⅲ】。さらに、七島らは、日本の PNH21 症例を調べ、DR2 に含まれる遺伝子型のうち DRB1*1501 と DRB1*1502 遺伝子型をそれぞれ 13 例と 6 例の PNH 症例が持つことを報告した 78) 【Ⅲ】。中尾らは、 0.003%以上の GPI-AP 陰性細胞をもつ MDS (RA) 症例 21 例のうち、19 例が DRB1*1501 または 1502 遺伝 子型を持ち、シクロスポリン療法に対し反応性であることを報告した 79 【Ⅲ】。以上より、PNH、 AA、 MDSにおいて、GPI-AP 陰性細胞が免疫学的攻撃からエスケープし拡大する遺伝的背景には、MHC クラス II遺伝子型の関与があり、それらを認識する CD4 陽性 T 細胞が関わっている可能性や、HLA-DR15 と連 鎖不平衡にあるサイトカイン遺伝子多型が関与している可能性が示唆された。 木下らは、標的細胞 の抗原が GPI-AP の場合と GPI-AP が cofactor として機能している場合についてのモデル実験を組み立 て、GPI-AP 欠損細胞は、GPI-AP 由来のペプチドを効率よく MHC クラス II の上に呈示できないこと、 GPI-AP 欠損細胞は、コファクターである未知の GPI-AP が欠損するために、陽性細胞に比し CD4 陽性の 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) に対して抵抗性であることを示した 800。一方、中熊らは自己細胞傷害性 リンパ球として NK 細胞を想定し、GPI-AP 陰性細胞は陽性細胞に比し NK 細胞による傷害を受けにくい ことを示した 81)。この NK 攻撃の標的分子として GPI-AP の ULBP が候補に挙げられ 82)、さらに ULBP お よびMICA/Bを認識するNKG2D受容体陽性免疫細胞による造血障害を提唱している83。しかしながら、 PNH 患者においては、CTL に対する感受性が GPI-AP 陰性細胞と GPI-AP 陽性細胞の間で差がないという 報告(末梢Bリンパ球を用いたアッセイ)もある840。Brodskyらは、GPI-AP陰性幹(CD34+)細胞はGPI-AP 陽性幹細胞に比しアポト-シス耐性であると報告している⁸⁵⁾【Ⅲ】。PNH 幹細胞が CTL の攻撃からエ スケープしているか否かの結論は出ていない。また、PNH 患者において、CD1d に提示されたヒト GPI-AP を特異的に認識するインバリアント型 T 細胞受容体 V α 21 を持った CD8 陽性 T 細胞が増加している ことがあるとの報告 86 があり、免疫学的な機序による PNH クローン拡大の機序を担っているかもしれ ない【Ⅲ】。

多段階説の Step 3 について、七島らはウィルムス腫瘍遺伝子 (Willms' tumor gene, WT1) が PNH 患者の骨髄細胞において、健常者および AA 患者と比較して有意に高発現していることを見い出した ⁷⁸⁾【Ⅲ】。さらに PNH クローンの増殖(生存)優位性を説明し得る遺伝子として、Schubert らは early growth response factor 1 (EGR-1) 遺伝子と TAX-responsive enhancer element binding protein (TAXREB107) 遺伝子を 87)、Ware らは human A1、hHR23B、Mc1-1、RhoA 遺伝子をそれぞれ報告 している⁸⁸⁾。井上らは、12番染色体異常を有し、PNH細胞のクローン性拡大のみられた患者の詳細な 解析から、この拡大には良性腫瘍の原因遺伝子として知られている High mobility group AT-hook-2 (HMGA2)遺伝子の異所性発現が関与している可能性を示した⁸⁹⁾。さらに染色体異常を認めない24症例 の末梢血を解析した結果、16 症例 (75%) で HMGA2 遺伝子(short transcript)の高発現が見られた $^{90)}$ 。興味深いことに、これらの遺伝子のうち、EGR-1遺伝子と HMGA2遺伝子が RhoA遺伝子により調節 されているという報告がなされ⁹¹⁾、個別に候補遺伝子として同定されていた3つの遺伝子が1つの現 象としてつながる可能性もでてきた。杉盛らは、真性多血症で見られる JAK2V617F 変異を持つ PNH 症 例を報告した ⁹²⁾。富永・片桐らは、0.02%程度のマイナーな PIGA 変異クローンに BCR-ABL 融合遺伝 子が生じることにより、慢性骨髄性白血病と溶血型 PNH の両者が発症し、両者がニロチニブにより治 癒した例を報告している 93。Shen らは 12 人の PNH 患者血球に全エクソーム解析を行ったが、高発現 が報告された上記遺伝子には体細胞変異は認められなかった。さらに MDS で体細胞変異が見られる 61 遺伝子のターゲットシークエンスを 36 人の PNH 患者に行ない、全エクソーム解析の結果と合わせ分析 したところ、PIGA変異に加え平均2個程度の体細胞変異が存在した。MDSやMPN(骨髄増殖性腫瘍) にみられる遺伝子変異が TET2. SUZ12. U2AF1. JAK2 など様々に見いだされるものの、PNH クローン拡 大の共通機序を示すデータは得られていない⁷⁶⁾。Shen らの報告によれば、PIGA変異のみの症例も少 なからず存在することから、PNHクローンの増殖優位性については体細胞突然変異によるものでな く、エピジェネティックな変化の関与も示唆される。

PIGT-PNH においては、*PIGA* 変異による PNH とは異なった機序のクローン拡大が起こっていると考えられている ⁵⁶⁾。PIGT-PNH 患者で体細胞変異によって欠損した染色体 20g の 18Mb 領域は、MPN で時に

欠損する $^{94)}$ 部位を含んでいる。この領域は抗腫瘍因子をコードする母性インプリンティング遺伝子を含んでおり $^{95)}$ 、PIGT-PNH においても父方アレルが欠損すると完全欠損となって増殖性を獲得するものと考えられている $^{56)}$ 。

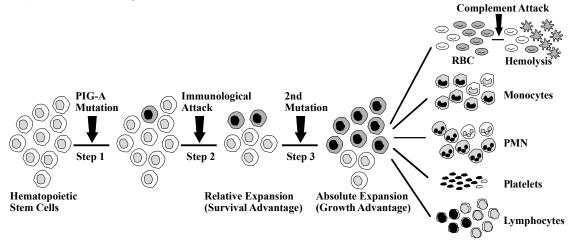


図5 PNH クローンの拡大機序 - 多段階説

PNH クローンが拡大して症状を呈するには複数の step が必要である。

Step1: PIGA 変異が造血幹細胞に起こる

Step2: 免疫学的攻撃による正常幹細胞の減少と PNH 幹細胞の相対的増加

Step3: 第2の異常による PNH 幹細胞のクローン性拡大

7. 症状および臨床経過

1) 溶血(ヘモグロビン尿) および関連事項

PNH の血管内溶血の結果、ヘモグロビン尿、貧血、黄疸がみられる。Nishimura らの日米 PNH 症例を対象とした診断時病態の比較検討によれば、米国例でのヘモグロビン尿の頻度は 50%であるのに対し本邦例では 34%と低率であった(表 2) 7 。また貧血の頻度は米国例では 88%、本邦例では 94%であり、平均ヘモグロビン濃度は前者で 9.7g/dl、後者で 8.2 g/dl と報告されている(表 2)。肉眼的ヘモグロビン尿は、溶血の程度によりワインレッド色からコーラ色まで色調が異なる。肉眼的ヘモグロビン尿は早朝尿で観察されることが多いので、患者に注意深い観察を促す必要がある。溶血の程度は補体活性化の程度と、破壊される PNH 赤血球の絶対量に依存し、溶血量は血清 LDH にほぼ反映される。PNH赤血球の割合が肉眼的ヘモグロビン尿の頻度と関連するという報告もある 96 。ヘモグロビン尿の存在は尿潜血反応陽性により判定されるが、コンスタントな評価は難しく、その評価には尿沈渣中のヘモジデリンを証明することが有用である 97 。慢性的な血管内溶血の結果、溶血性貧血に加え胆石症を、造血亢進に伴い葉酸欠乏を、ヘモグロビン尿に伴う鉄喪失により鉄欠乏性貧血や慢性腎臓病を合併する。溶血発作が高度であった場合急性腎不全を起こすこともある。PNH の貧血は多くの場合、網赤血球数が増加し大球性から正球性であるが、鉄欠乏性貧血を合併した場合、小球性のこともある。PNH の黄疸は間接型ビリルビン優位で、軽度から中等度のことが多い。

近年、溶血に関連した平滑筋の調節障害、血管障害および血管内皮細胞の機能障害という病態の概念が提唱されてきた 98)。溶血により遊離ヘモグロビンやアルギナーゼが放出され、前者は一酸化窒素 (Nitric oxide: NO)を捕縛することによりまた、後者は NO の生合成を抑えることにより、NO の低下をもたらす。PNH においても慢性ないし急性の血管内溶血により NO の低下が起こり、血管の平滑筋緊張に伴い肺高血圧症、慢性腎臓病、勃起不全が、また、消化管の平滑筋緊張異常に伴い嚥下困難・嚥下痛、腹痛がみられる。また NO 低下により血管内皮細胞の機能障害、血小板活性化や凝集能の亢進、局所血管の攣縮が起こり、血管内血栓症の発症にも関与する。特に、上記の消化器症状は溶血発作と関連してみられることが多く、また他の病態も PNH 赤血球の割合が高い症例で認められることが多いことが知られている。PNH におけるこれらの病態や症状はエクリズマブ治療により、改善ないし予防されることが明らかとなってきた 14,99-101)。

PNH においては稀ではあるものの直接クームス試験が陽性になる症例が報告されてきた $^{102,103)}$ 。直接クームス試験陽性の AIHA で著明な球状赤血球症を呈する場合、酸性化血清試験が陽性になる場合がある。PNH と AIHA の合併を疑う際には、PNH の診断は CD55 および/ないし CD59 のフローサイトメトリーで行うことが肝要である。

2) 造血不全

a. 一次性 (de novo) PNH

de novo の PNH には、発症時から血小板数が 15 万/ μ 1 以上ある(造血不全のない)古典的 PNH と、血小板数が 15 万/ μ 1 未満の骨髄不全型 PNH がある 2 。後者の病態は、血管内溶血所見があることを除けば、AA と同じある 104)。骨髄不全型 PNH は、PNH を背景に AA、MDS、骨髄線維症のある状態と定義されているが、実際には初診時から MDS や骨髄線維症を併発している例はほとんどない。 PNH タイプ血球の増加を伴う骨髄不全は、造血幹細胞に対する慢性的な免疫学的攻撃のため、炎症性サイトカインの存在下で分化した幼若な造血細胞が、多くの場合、形態異常を呈する 105)。また、造血巣から骨髄検査が行われた場合には、骨髄が正形成(時に代償性の過形成)を示すことがある 106)。これらのために、骨髄不全型 PNH や PNH タイプ血球の増加を伴う AA(PNHsc)は、MDS のうち1 系統のみに異形成を認めるもの(MDS-SLD)や 2 系統以上に異形成を認めるもの(MDS-MLD)などと誤認されることが非常に多い 107 【Ⅲ】。

骨髄不全型 PNH の場合は、溶血症状を呈するだけの赤血球造血が保たれているため、好中球 $500/\mu$ 1 未満、血小板 2 万/ μ 1 未満という重症再生不良性貧血の基準を満たす例は稀である。AA の重症度に当てはめると、多くは非重症 AA に相当する【IV】。ただし、赤血球造血不全があるため、古典的 PNH に比べると輸血依存性が高い。エクリズマブで血管内溶血が抑制された後も、赤血球造血不全と血管外溶血のため、骨髄不全型 PNH では古典的 PNH に比べて貧血が強い【IV】。

上述のように、基本病態は免疫学的機序による造血の抑制であるため、de novo の骨髄不全型 PNH を診た場合には、速やかに免疫抑制療法 (輸血非依存例に対してはシクロスポリン、輸血依存例に対しては ATG) を行うことが重要である 104)。骨髄不全型 PNH であっても、ATG に対する反応性や治療に伴う合併症は通常の AA と変わらないことが示されている 108) 【III】。

b. 二次性 PNH

AA の 5-10%は経過観察中に PNH に移行する。これらの例は、血小板数や白血球数血球数が正常化していたとしても、造血予備能は健常者や古典的 PNH に比べると低下している【IV】。Dacie と Lewis は AA として発症し、その経過中に PNH に特徴的な症状を示す症例が少なからず存在することに注目し、これを AA-PNH 症候群と命名した 109 0。近年では、PNH タイプ血球増加のため、溶血を伴う de 0 novo 0 AA(骨髄不全型 PNH)も AA-PNH 症候群と呼ばれる傾向があるが、本来これは時間的因子を含んだ言葉であるため、混乱が生じやすい。このため、骨髄不全型 PNH の中には一次性(de 1 novo 0)と二次性(de 2 PNH 症候群)がある、と定義した方が分かりやすい。

AA が二次性 PNH に移行する頻度については様々な報告がある。井上が、1988 年から 1990 年の間に報告された 3 編の論文内容を検討したところ 110 、総計 700 例を超す AA 患者の 4-9%が古典的診断法による PNH に進展していた $^{111-113)}$ 。フローサイトメトリーを用いた経過観察例を含む 118 例(3 報告の合計)の検討では 18 以上の PNH 血球(好中球ないしは赤血球)を有する AA(すなわち PNHsc+骨髄不全型 PNH)の割合は $^{35-52}$ %という報告や $^{114-116)}$ 、 $^{15-29}$ %というものもある $^{69,71,117)}$ 。 0. 01%前後の PNH タイプ血球を正確に定量できる高精度フローサイトメトリーを用いと、PNH タイプ血球は未治療 AA 患者の 50 %以上で検出される 118,119 。これらの PNH タイプ血球陽性例のうち、骨髄不全型 PNH に移行する例の割合は 80 であった 119 。 日米比較によると、AA の既往のある二次性 PNH 症例の占める割合は、本邦の方が高かった(表 2) 【III】。これは、アジア症例では AA との関連性がより強いという従来の報告と一致するものであった。

c. 二次性 PNH における造血不全の再燃

免疫抑制療法が奏効した AA 例では、30-40%に造血不全の再燃がみられる。造血不全が回復した二次性 PNH でも同様に造血不全の再燃は起こり得る。その機序は多様であるが、もっとも多いのは免疫病態の再燃である。これは再度の免疫抑制療法によって克服できる。ただし、二次性 MDS や AML 発症の可能性もあるため骨髄を十分評価する必要がある。西村らによる日米比較では、PNH の経過中に造血不全を発症する例の割合に両国間で差がなかった(表 2) 7 。9 例の PNH 症例における PNH クローン推移を 6-10 年間検討した西村らの検討によると、二次性造血不全を来した症例の経過観察期間はその他の症例に比して有意に長く、PNH タイプ細胞の割合も、造血不全を来さなかった例に比べて低下していた 120 。このため、造血不全が再燃する例では、それまで造血を支えていた PNH クローンの寿命が尽き、その代わりに造血を支えるようになった非 PNH 幹細胞に質的異常が起こっている可能性がある 121 【Ⅲ】。

3) 異常造血 (MDS あるいは白血病への移行)

Araten らが 46 例の PNH 患者で染色体異常と臨床経過を解析した報告では 11 例(24%)に染色体異常を認めたが、そのうち 7 例は経過中に染色体異常を有するクローンは自然に減少した。また形態異常はあっても白血病に移行した例を認めなかったことから PNH における染色体異常は必ずしも悪性とは言えず、白血病への移行を予測するものでもないと結論した 107 【Ⅲ】。近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子異常の詳細な検索が疾患横断的に行われているが、Shen らは PNH 血球において認められる遺伝子変異を網羅的に解析したところ、 PIGA 遺伝子の単独変異であったものが半数強と最も多かったが、 PIGA 変異が先行し U2AF1 や BCOR など他の遺伝子のセカンドヒットを認めたケースが $^{10\%}$ 程度認められた。また、 TET2 、 SUZ12 、 JAK2 など骨髄腫瘍関連遺伝子変異が先行し、セカンドヒットとして PIGA 遺伝子変異を認めたケースが $^{30\%}$ 程度あり、さらには PIGA 遺伝子変異をもつ PNH クローンとは別に、独立した MDS クローンを認めるケースもあった 76 。 このように PNH は症例によって多彩なクローン構造を示し、異常造血を営むクローンは PNH クローン自体のみではなく、 PNH クローンとは異なるクローンである場合があることが想定される。実際、 PNH から白血病に移行した症例の白血病細胞が $^{GPI-AP}$ 陰性である 122 。

PNH の先行病変としての MDS は西村らの報告では日米ともに 5%程度で有意差はなく、PNH 経過中の MDS の発症も日本 3.8%、米国 (Duke University) 3.4%と差はなかった 7 。韓国でも MDS の先行は 6.3%と同等である 123 【Ⅲ】。さらには国際 PNH レジストリに登録された 1610 例の中間報告では並存疾患としての MDS は 5.8%と報告されている 11 【Ⅲ】。

自血病への移行に関しては従来 5-15%程度と言われており、近年のレポートではそれよりも低率の報告が多いが、病型としてはほとんどが AML である。PNH から白血病に移行した報告例 119 症例をまとめた Harris らのレポートでは 104 例が非リンパ性であり、PNH1760 例のうち 288 例の死亡例中、白血病によるものは 13 例 (5%) であった 122 【III】。前述の西村らの報告 7 では日本で 2.9%、米国で 0.6%であり、中国の単施設 280 例の解析では PNH から MDS/AML への移行は 3.2%であった 124 【Ⅲ】。韓国の 301 例の解析では PNH の経過中の死亡 43 例中 3 例 (7%) が AML もしくは MDS への clonal evolution であった 9 【Ⅲ】。国際 PNH レジストリの中間報告 11 では AML と診断を受けた症例は 1610 例中 6 例 (0.4%) であるが、PNH の有病期間が平均 4.6 年と短い観察であることが影響している可能性がある。エクリズマブの臨床導入によって溶血に起因した血栓症や腎臓障害などによる死亡が減少し、PNH 患者の平均余命が一般健康人集団に近づいていることから 17 長期の観察により MDS や白血病への移行が増加していくことも考えられる。

血栓症は他の溶血性貧血にはない PNH に特徴的な合併症で、その多くは静脈血栓症として発症するが (80-85%)、動脈血栓症も起こりうる (15-20%) 14 。頻度が高く重篤な血栓部位としては、腹腔内 (Budd-Chiari 症候群、腸間膜静脈) や頭蓋内 (脳静脈) であるが、特殊な部位 (皮膚静脈、副睾丸静脈) にも起こる。日米比較によると、米国例では初発症状の 19%が血栓症であるのに対して、本邦例では 6%に過ぎなかった (表 2)。 International PNH Registry によると、登録時に血栓の既往を有した症例は 15.5%であり、PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上、あるいは、血管内溶血を反映する LDH の高値群でより血栓の合併比率が高い (図 6) 11 。

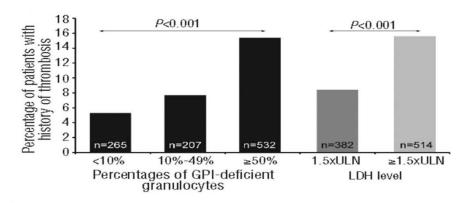


図6 血栓症の既往と顆粒球 PNH クローンサイズ、LDH との関係 92)

血栓症発症の機序については、今のところ十分に解明されているとはいい難い。赤血球が溶血すると、phosphatidyl serine (PS) が露出し血栓形成の引き金となり得る $^{125)}$ 。また、血小板自身も CD59 等の補体制御因子を欠損しており、血小板表面で補体が活性化されると容易に血栓傾向に傾く $^{126)}$ 。さらに、PNH の単球や好中球では GPI-AP であるウロキナーゼ・レセプターが欠損するが、その反面可溶型のウロキナーゼ・レセプターが血中に増加しており、これが競合的に働き線溶系を抑制し、血栓傾向に傾くという報告もある $^{127)}$ 。また、PNH を代表とする血管内溶血性疾患では遊離ヘモグロビンの血中増加が NO の吸着を介して易血栓性に寄与していると考えられる。以上のどれもがおそらく正しいと思われるが、International PNH Registry の結果においても、血栓症を発症した例のほとんどは 50%以上の異常好中球を有する症例であった 11 0。それでは本邦例ではどうかというと、50%以上の異常好中球が存在しても、決して血栓症を起こし易いということはなく、おそらく人種間で血栓症関連遺伝子群の先天性変異等によりリスクに違いがあるものと思われる。

臨床的にエクリズマブの PNH 症例への投与は溶血のみならず血栓症の発症リスクを顕著に低下させる 14,37,128) 【Ⅲ】。このことは、補体活性化とそれに伴う血管内溶血が血栓症の発症に深く関与していることを示していると考えられる。

5) 感染症

発症時に感染症を呈することは比較的低頻度(本邦で 3.4%、米国で 13.6%)ながら、経過中に重症感染を発症することがある(本邦で 9.1%、米国で 18.2%) 7 【III】。顆粒球や単球における GPI-AP(CD14 や CD16 ($Fc \gamma R$ -III))の欠失は顆粒球や単球の機能的な異常を示唆しているものの、多くの症例においては白血球の数的減少が感染症の合併リスクとしては重要であると考えられている。

エクリズマブ治療中は、補体 C5 以降の終末補体活性化経路が阻害されるため、先天性補体欠損症と同様に髄膜炎菌 (Neisseria meningitidis) による感染症リスクが 1,000 倍以上に高まる ¹²⁹. 髄膜炎菌は莢膜を有するグラム陰性双球菌であり、莢膜多糖体の抗原性により少なくとも 13 種類の血清群に分類され、特に病原性の高い A、B、C、X、Y、Wの6 群が問題となる。感染様式は飛沫感染であり、多くはヒト鼻咽頭粘膜に定着したまま不顕性感染で終わるが、感受性のある宿主は髄膜炎や敗血症など重篤な侵襲性髄膜炎菌感染症 (invasive meningococcal disease: IMD) を発症する。一般に IMD の致死率は 10~15%とされ ^{130,131)}、特に短時間で多臓器不全をきたし死に至る急性劇症型 (Waterhouse-Friderichsen 症候群) には注意が必要である。本邦では、IMD は感染症法の 5 類(全数把握)に分類され、原気を表れておけるの、50 体和度 1、原因 はまましますでは、MD は感染症法の 5 類(全数把握)に分類されて 5 の 大きの 1 を 5 の 1

Friderichsen 症候群)には注意が必要である。本邦では、IMD は感染症法の 5 類(全数把握)に分類され、毎年の報告数は $20\sim50$ 件程度と、海外諸国と比べて比較的稀とされるが、寮のような集団生活や大規模イベントなどで集団発生することが知られている 130 。

エクリズマブ治療中の IMD 発生は、メーカーの製造販売後安全性情報によれば、2016 年 10 月 1 日時点で世界中の 28,518 人年のエクリズマブ曝露に対して 82 症例/92 件が報告され、その発生率は 100人年あたり 0.29 と推定されている $^{132)}$ 。92 件の報告のなかで菌血症・敗血症の記載が 45 件、髄膜炎・脳炎の記載が 18 件あり、エクリズマブ治療中はむしろ菌血症が発生しやすい傾向がうかがえる。一方、82 症例の血清群の内訳をみると、B 群 (20/82, 24%)、C 群 (7/82, 9%)、W 群 (4/82, 5%)、Y 群 (10/82, 12%)、分類不能 (6/82, 7%)、その他 (3/82, 4%)、不明/未報告 (32/82, 39%)であった。エクリズマブ投与前に義務付けられている 4 価ワクチン (MenACWY)でカバーできない血清群 (B) 群や分類不

能)が比較的多く認められるのは予想通りであるが、ワクチンでカバーされているC群、W群、Y群でも一定数が発症しており、現行のワクチンが万能でないことに注意が必要である。

本邦では、少なくとも 5 例のエクリズマブ治療患者が IMD を発症し、血清群は B 群と Y 群が 2 例ずっで 1 例は不明であった(アレクシオンファーマ合同会社)。そのうち 3 例はメーカーより臨床経過の詳細が開示されている 133 。この 3 例に共通するのは、年齢が 30 歳未満と若いこと、突然の 39 $^{\circ}$ 以上の高熱で発症していること、最初に救急外来を受診していること、感染経路は不明であること、などである。転帰に関しては、比較的早期に抗菌薬が投与された 1 例は救命できたが、残りの 2 例は急速に状態が悪化し入院後わずか半日ほどで死亡している。本邦例の教訓として、救急外来など主治医以外が対応しても、確実に IMD の診断・治療が実施できるような啓発や体制整備が重要であると考えられる。具体的な髄膜炎菌感染症のリスク評価と最小化については後述する (9. 1) $^{\circ}$ (1). エクリズマブ)。

ラブリズマブもエクリズマブ同様に髄膜炎菌感染症のリスクが高まると考えられ【Ⅲ】、投与前のワクチン接種の他、エクリズマブ同様の対応が必要である。

8. 検 査

フローサイトメトリー

(1) PNHタイプ血球の検出法

PNH タイプ赤血球(補体感受性赤血球)の検出には、Ham 試験(酸性化血清溶血試験)と砂糖水試験(または蔗糖溶血試験)が主に用いられてきた。 Ham 試験は、酸性化(pH6.5-7.0)することにより補体を活性化した血清を用い、補体による溶血度を測定する検査である 42 。砂糖水試験というのは、イオン強度を下げることにより赤血球に吸着された補体と赤血球膜との結合性を高め、補体溶血を測定する検査である 134)。いずれも、5-10%以上の溶血で陽性と判定し、古典的な PNH 症例の場合は 10-80% の溶血を示す。 Ham 試験の方が特異性は高く、砂糖水試験では、巨赤芽球性貧血、自己免疫性溶血性貧血などで偽陽性を示すことがある。また、hereditary erythroblast multinuclearity associated with a positive acidified serum test (HEMPAS) という極めて稀な先天性貧血(CDA II 型)で Ham 試験陽性、砂糖水試験陰性を呈することは有名である。これは、患者赤血球が HEMPAS 抗原を持ち、健常者血清中には HEMPAS 抗体(IgM)が存在するためで、自己血清か、自己赤血球で吸着した血清を用いると反応は陰性化するので、PNH とは鑑別可能である。

上記と同様の原理で、希釈血清補体系列を用いた溶血反応により得られた補体溶血感受性曲線を解析する補体溶血感受性試験(complement lysis sensitivity test, CLS テスト)が、Rosse & Dacie により開発され 135 、かなりの症例で補体感受性赤血球(type III)と正常赤血球(type I)との中間の感受性を持つ赤血球(type II)が存在することが示された。このことは PNH がオリゴクローン性の疾患であることを示唆するものであるが、実際に PIGA 遺伝子変異の解析からもこのことが支持されている 136 。

上述のように PNH 赤血球では補体感受性が亢進していることが古くからわかっていたが、なぜ補体感受性が亢進するのかという機序は長らく不明であった。1983 年になり補体制御因子である CD55 (DAF) が患者赤血球で欠損していることが明らかになり 24,25)、続いて CD59 の欠損も判明し 137,138)、PNH の溶血は補体制御因子の欠損によることが判明した。ほぼ同時期に、PNH 血球ではこれらのタンパク質のみならず様々なタンパク質が欠損していることが相次いで判明し、これらの欠損タンパク質は全てが、糖脂質の GPI を介して細胞膜に結合する「GPI-AP」と呼ばれるタンパク質群であった。PNH 血球で欠損している GPI-AP を表 7 に示す。

表 7	PNH 血球	で欠損し	、ている	GPI-AP
-----	--------	------	-------------	--------

タンパク質	発現分布
補体制御因子	
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	A11
Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59)	A11
酵素	
Acetylcholinesterase (AchE)	E
Neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	G
5'-ectonucleotidase (CD73)	L
ADP ribose hydrase (CD157, Ecto-enzyme)	Str, G, Mo
レセプタ-	
Fcy receptor IIIB (CD16B)	G

Urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR, CD87)	G, Mo
Endotoxin binding protein receptor (CD14)	Mo, Ma
接着因子	
Lymphocyte function-associatednantigen-3 (LFA-3, CD58)	E, G, L
Blast-1 (CD48)	L, Mo
CD66b (formerly CD67), CD66c	G
CD108 (JHM blood group antigen)	E
GPI-80	G
その他	
Campath-1 (CD52)	L, Mo
CD24	G, L
Thy-1 (CD90)	Stm
CD109	L, P
p50-80	G
GP500	P
GP175	P
Eosinophil-derived neurotoxin	G
Cellular prion protein	G, Mo, P

(All:全血球系統、E:赤血球、G:顆粒球、L:リンパ球、Mo:単球、Ma:マクロファージ、P:血小板、Stm:骨髄幹細胞、Str:骨髄ストローマ)

これらのタンパク質に対する標識抗体を用いて PNH タイプ血球を検出するフローサイトメトリー法が、1990 年代に入り普及し、世界的にも PNH 診断の主流となっている。用いる抗体としては、DAF (CD55) と CD59 が全血球に発現していることから汎用されて来た。七島らと Rosse らのグループはそれぞれ、これらの抗体を用いて、CLS テストで検出される Type II 赤血球とほぼ対応する中間型発現赤血球が検出されることを示した 139,140)。GPI-AP 欠損細胞の割合は各血球系統でまちまちであるが、一般的には、血球の寿命を反映して顆粒球、赤血球、リンパ球の順に欠損細胞の割合が高い 141,142)。このため、PNH タイプ血球を早期に検出するためには、末梢血顆粒球を用いることが推奨される。顆粒球は輸血の影響を受けないので、PNH タイプ血球の比率を経時的に観察する上でも有用である。

ある貧血または骨髄不全患者において明らかな溶血所見がみられる場合、それが PNH によるものかどうかを診断するために行うフローサイトメトリーは、検査会社で委託検査として行われている従来法で十分である。一方、ある患者の骨髄不全が、PNH タイプ血球の増加を伴うものか、そうでないかを判断するためには、0.01%前後の PNH タイプ血球を正確に定量できる高精度法を用いる必要がある $^{118,143-146}$ 。これは、PNH タイプ顆粒球陽性骨髄不全症例における PNH タイプ顆粒球割合の中央値が 0.2%前後であり、陽性と判定される症例の約 8 割では、PNH タイプ顆粒球の割合が 1%に満たないためである $^{119)}$ 。 PNH タイプ顆粒球が 1%以上検出される場合にのみ「陽性」と判定する従来法では、これらの PNH タイプ血球陽性症例が「陰性」と判定されてしまう。

血球系統に特異的なマーカー(例えば顆粒球では CD11 b、赤血球ではグリコフォリン A)に対する抗体と、抗 CD55 および抗 CD59 に対する抗体を用い、死細胞を除いて慎重にゲーティングすれば、健常コントロールと「PNH タイプ顆粒球増加例」「PNH タイプ赤血球増加例」との境界をそれぞれ 0.003%、0.005%まで下げることができる。ただし、採血から時間が経過した検体では、CD11 b やグリコフォリン A の発現レベルが低い「偽」の CD55 陰性 CD59 陰性血球が左上の分画に出ることがある。この偽 PNH タイプ血球は、系統マーカーの発現レベルが均一であるためドットがほぼ水平に並ぶ真の PNH タイプ血球とは異なる分布パターンを示す。このため習熟した検査担当者であれば容易に除外することができる。偽 PNH 型血球の出現は、抗 GPI-AP タンパク質抗体の代わりに fluorescent-labeled inactive toxin aerolysin (FLAER) を用いることによって大幅に軽減することができる 1460。FLAER は、遺伝子組換えエロリジンを蛍光標識したもので、細胞表面上の GPI-AP のアンカー部分に特異的に結合する。ただし、FLAER はそれ自身が溶血を起こすため、赤血球の解析には使えない。

PNH 形質の血球は、1%以下の場合でも通常は顆粒球(G)、赤血球(E)、単球(M)、T 細胞(T)、B 細胞(B)、NK 細胞(NK)、血小板(P)など多系統の血球に、種々の組み合わせで検出されるが、もっとも頻度が高いのは GEM パターンである 1420。PNH タイプ血球の増加の有無を決定する場合、少なくとも GE の 2 系統は同時に調べる必要がある。GE の片側だけが陽性であった場合は、別に再度検体を採取し、採血から 48 時間以内に再検する。同じ結果が得られた場合にのみ PNH タイプ血球陽性と判定

する。赤血球だけが陽性の場合、通常は単球にも PNH タイプ血球が認めらるので、再検の際に CD33 をマーカーとして単球も同時に検索することが重要である。

(2) 微少 PNH タイプ血球の意義

これまで述べてきたように、AA の経過中に PNH の発症をみる AA-PNH 症候群は古くから知られ、AA と PNH の関連が指摘されてきた 109)。また、治療法の進歩に伴い長期生存が可能となった AA 患者の多く($^{13-52\%}$)は、 $^{1\%}$ 以上の PNH 血球を持っていることが判っていた 114,115,117)。Araten らは、血球系統のマーカー(顆粒球では CD11 b、赤血球ではグリコフォリン A)と CD59 と DAF・CD59 の二重染色法を用いたより鋭敏なフローサイトメトリー法を確立し、 9 人の健常人から平均 $^{22/10^9}$ 細胞の GPI-AP 陰性細胞を検出した 74 【 \mathbf{III} 】。比較的 PIGA 遺伝子変異の頻度の高いエクソン 2 と 6 のみの解析で、 9 例中 6 例に PIGA 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たことから、健常人に存在する 216 変異細胞の中にも、長期にわたって造血を支持できる造血幹細胞があることが示唆された。一方、 14 いらによるその後の検討では、 164 日後にも同じ遺伝子変異が確認されたことから、すかに存在するが、これらは正常造血幹細胞の増殖・分化の過程で発生した 216 変異造血前駆細胞由来であるため、一定の割合(150)。しかし、正常造血幹細胞に対する免疫学的な傷害が存在する環境においては、元々骨髄中に存在する静止期の 216 変異幹細胞が、何らかの機序によって活性化または選択された結果、造血に寄与するようになるとする考えもある 119)。

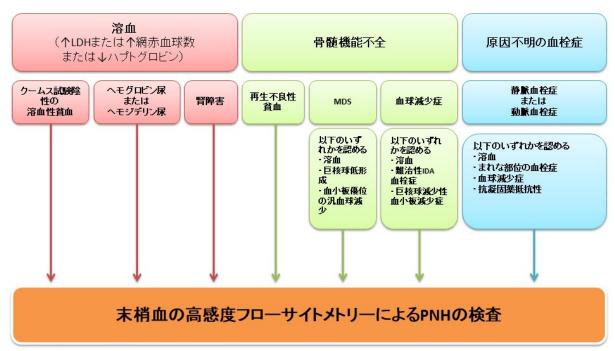
実際に、0.001%レベルの微少 PNH 血球を検出できる高感度のフローサイトメトリーを用いると、再生不良性貧血患者の 50%、RA または RCMD 患者の 20%に 0.003%以上の PNH 型血球が検出される $^{118,119)}$ 。しかし、造血幹細胞異常の存在が確実な RARS や RAEB などで検出されることはほとんどない $^{146)}$ 。このような PNH 血球増加 RA・RCMD 例は非増加例に比べて CsA 療法の奏効率が高く、白血病への移行率が低い傾向がみられる $^{143)}$ 。また、PNH 型血球陽性の再生不良性貧血は陰性の再生不良性貧血に比べて ATG・CsA 併用療法の奏効率が有意に高く、また長期予後も良好であることが示されている $^{118,147-149)}$ 【Ⅲ】。

骨髄不全患者 75 例における PNH タイプ顆粒球の推移を長期間観察した Sugimori らの報告では、全体の約 15%で徐々に拡大(このうち半数が溶血型 PNH に移行)、約 20%で徐々に減少・消失、残りの 6 割強の患者では 5 年以上に渡って PNH タイプ顆粒球の割合は不変であった ¹¹⁹⁾。 PNH タイプ顆粒球割合は免疫抑制療法に対する反応性とは無関係に推移し、また診断時から PNH タイプ血球陰性であった症例が経過中に陽性化する例は皆無であった。ある陽性患者の PNH タイプ顆粒球が増大・縮小・不変の何れのパターンを取るかは、診断後 1-2 年の推移をみることによって予想可能であった。

したがって、骨髄不全患者を対象として PNH タイプ血球を検出することには、①免疫病態による良性の骨髄不全を迅速に診断できる、②若年で HLA 一致同胞ドナーを有する患者において、移植を積極的に勧める根拠となる (PNH タイプ血球陰性の場合、免疫抑制療法後の長期予後は陽性例に比べると不良)、③初回ATG療法不応例に対してATGの再投与を行うか否かの判断の指標となる可能性がある、④溶血型 PNH に移行するリスクが明らかになる、などの臨床的意義があると考えられる。

(3) PNH スクリーニングとフォローアップ

実際の臨床現場で、どのような患者に対してPNH血球のスクリーニングを行うかを図に示す(図7)。まず血清 LDH 値上昇、網状赤血球数の増加や血清ハプトグロビン値の低下など、血管内溶血を疑う所見を認めた場合は、クームス試験により AIHA を除外診断し、フローサイトメトリーによる PNH 血球のスクリーニングを行う。尿中にヘモグロビンやヘモジデリンを認めた場合や、腎障害を認める患者においても、同様に溶血の評価を行い PNH血球のスクリーニングを行う。骨髄不全患者における微少 PNH クローン検出の意義については上述した。時に見過ごされるのが、原因不明の血栓症患者におけるPNHの存在である。肝静脈(Budd-Chiari syndrome)や腹腔内静脈(門脈、皮静脈、内臓静脈)、脳静脈洞、皮膚静脈などにおける血栓症を来した患者では、血清 LDH や網状赤血球、ハプトグロビンなど溶血に関する検査を行い、血管内溶血の存在が疑わしい場合は PNH スクリーニングを行う必要がある。PNH クローンが検出された場合は、定期的にそのサイズをフォローする必要がある。これは、クローンサイズが一定のまま推移する症例が多い一方で、急速に拡大する症例もあるためである。保険適用の問題はあるが、PNH クローンサイズの変化をより正確に評価する上では、赤血球だけでなく顆粒球においても高感度フローサイトメトリーで定期的に末梢血を調べることが望ましい。特に LDH の上昇がみられた際には、その原因が PNH クローンの拡大によるものかどうかをフローサイトメトリーで調べる必要がある。LDH 値の上昇傾向がない場合は1年に1回程度のフォローアップで十分である。



IDA:鉄欠乏性貧血、 MDS:骨髓異形成症候群

※まれな部位とは、肝静脈(Budd-Chiari症候群)、他の腹腔内静脈(門脈、脾静脈、内臓静脈)、脳静脈洞、皮膚静脈など。

現行の医科診療報酬制度においては、赤血球表面抗原検査はPNHの鑑別診断のため 2種類のモノクローナル抗体を用いた場合に診療報酬を算定できるとされており、顆粒球検査は算定対象外(2020年2月現在)。

PNHスクリーニング(図7)

9. 治療指針

PNHに対する唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、合併症のリスクの高さから、重度の骨髄不全や繰り返す血栓症など、生命予後に関わる病態を伴う若年者に適応は限られる(図8)。そのため治療は各病態に対する対症療法が中心となる(図8)。

溶血(ヘモグロビン尿)

慢性溶血

エクリズマブまたはラブリズマブ 副腎皮質ステロイド

輸血

支持療法(葉酸、鉄剤など) 経過観察

溶血発作

誘因除去

輸血/補液/ハプトグロビン 副腎皮質ステロイドパルス

血栓症

急性期

血栓溶解剤(tPA) ヘパリン

予防投与

ワーファリン DOAC

血栓予防•改善効果

エクリズマブまたはラブリズマブ

骨髄不全

再生不良性貧血の治療に準じる

ATG

シクロスポリン

副腎皮質ステロイド

蛋白同化ステロイド

TPO受容体作働薬

輸血

G-CSF デフェラシロクス

経過観察

生命予後に関わる病態

*1繰り返す溶血発作 強い慢性溶血

※2繰り返す血栓症

重度骨髓不全



造血幹細胞移植

PNHの病態別治療方針(図8)

- 注1 溶血に対する副腎皮質ステロイド使用に関しては一定の効果が期待できるが、信頼できる明確なエビデンスはない。溶血に対して副腎皮質ステロイドを軸にするか、輸血にて対処するかは議論の分かれるところである。感染症が溶血発作の原因の場合、副腎皮質ステロイドの使用が感染症を増悪させる事があるので、使用に当たっては充分に注意する必要が在る。
- ※1,※2 エクリズマブ、ラブリズマブの登場により、今後減少が予想される。

1) 治療薬・治療法

(1) エクリズマブ、ラブリズマブ

エクリズマブは、補体 C5 に対するヒト化単クローン抗体であり、終末補体活性化経路を完全に阻止することで溶血を効果的に防ぐことができる【Ib】。エクリズマブ治療は、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者が対象となる。治療開始の基準となる明確な値は設定されていないが、GPI-AP 陰性赤血球クローン (PNH タイプ III) が 10%以上の PNH 症例で、補体介在性の溶血所見 (LDH 値が基準値上限の 1.5 倍以上)を有し、溶血のため赤血球輸血の必要性が見込まれる患者に投与されることが望ましい。エクリズマブ投与により、髄膜炎菌による感染症のリスクが高まるため、治療開始 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する。(本邦では 4 価髄膜炎菌ワクチン「メナクトラ*筋注」が保険収載されている) エクリズマブの投与方法は、導入期となる最初の 1 ヶ月は、毎週 1 回 600mg を 2 5 \sim 4 5 \rightarrow 5 かけて独立したラインより点滴静注する(計 4 回)。さらに 1 週後からは 1 回 500mg に増量し、これを維持量として隔週で投与する。

2002年の11 例を対象としたパイロット試験以来³⁷⁾、国内外で3つの主要な多施設共同臨床試験(87 例を対象とした二重盲検の第 III 相試験 TRIUMPH¹⁵⁰⁾、97 例を対象としたオープンラベルの第 III 相試験 SHEPHERD¹⁵¹⁾、国内の 29 例を対象としたオープンラベルの第 III 相試験(AEGIS)¹⁵²⁾が実施された。それぞれの試験におけるエクリズマブの溶血阻止効果を、血清 LDH の変化として図 9 に示した。TRIUMPH 試験では、投与前に平均 2000U/L 台であった LDH 値は、初回投与後から急速に減少し、2回目投与以降は基準値を若干上回る 300 前後で安定し、2 6 週まで維持された。26 週までの LDH の平均曲線下面積をプラセボ群と比較すると、エクリズマブ投与群では実に 85.8%の減少を示した。この顕著な溶血阻止効果により溶血発作回数や輸血回数が減少し、遊離へモグロビンによる一酸化窒素(NO)除去作用に伴う平滑筋攣縮関連の臨床症状(嚥下困難、腹痛、呼吸困難、勃起不全など)も改善した。このようなエクリズマブによる良好な溶血阻止効果および患者 QOL の改善効果は、全ての臨床試験で再現され、市販後調査によっても確認された ¹⁵³⁾【IIb】。さらに、一部の症例では血栓症発生リスクの軽減¹⁴⁾、慢性腎機能障害の改善⁹⁹⁾、潜在的肺高血圧症の改善 ¹⁰⁰⁾などの副次的効果が期待されることも明らかとなった。

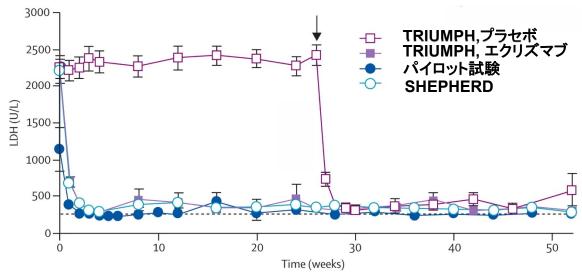


図9 エクリズマブによる血管内溶血(LDH)抑制効果

ラブリズマブはエクリズマブの誘導体で、補体 C5 を認識するエピトープはエクリズマブと同じであるが、重鎖の重鎖の 4 個のアミノ酸を置換することで抗体の半減期を延長させている 154)。通常血中で結合した IgG 抗体と抗原は、複合体としてエンドサイトーシス (ピノサイトーシス) により細胞外液

ごと細胞内に取り込まれ、多くが抗体ごとリソソームで分解される。ラブリズマブはアミノ酸置換により、血中で C5 と結合した後初期エンドソームの pH6.0 の酸性環境下で C5 との解離が促進され、遊離したラブリズマブが neonatal Fc receptor (FcRn)と高い親和性で結合することで、細胞内で分解されず、再度細胞外へ放出(リサイクル)される。こうした特性によりラブリズマブは、C5 存在下でエクリズマブの 3 倍以上の半減期をもち、8 週毎という投与間隔の延長が可能となった。有効性、安全性を評価するための第 III 層試験が 2 つ行われた。抗 C5 抗体薬未投与の PNH 患者に対する第 III 層臨床試験 (301 試験) 150 、エクリズマブ治療からの切り替えの第 III 層臨床試験 (302 試験) 150 の何れにおいてもエクリズマブに対するラブリズマブの非劣勢が示され【Ib】、認可となった。いずれの試験でも血中遊離 C5 の濃度が、エクリズマブに比べて安定して低値を示しており、C5 に対して相対的に抗 C5 抗体が不足することにより血管内溶血を来す breakthrough hemolysis (BTH) のリスクは低い傾向にあった 157 【Ib】。

本邦におけるエクリズマブの適応は、指定難病の認定基準が中等症以上となっていることから、ほぼこれに準ずることになる。ラブリズマブの適応はエクリズマブに準ずるが、投与間隔が8週毎のため患者負担の軽減につながる。また、予定された手術では、入院中の投与が避けられる点でラブリズマブにメリットがある。エクリズマブの投与直前に血清LDH値が上昇するなど、BTHのリスクが高いと考えられる患者においては、ラブリズマブへの切り替えでリスクが低下する可能性がある。妊娠により血栓のリスクが高まるが、エクリズマブ投与により血栓症の予防効果が期待できる「58,159」。その使用にあたっては、妊娠PNH症例個々に判断する必要がある(PNH妊娠の参照ガイド参照)。ラブリズマブは妊婦に対する安全性のデータが無いため、エクリズマブの使用を推奨する。

有害事象に関しては、エクリズマブで頭痛(約5割)、鼻咽頭炎(約4割)、悪心(約2割)などが比較的高頻度に認められ、ラブリズマブでも同様である。海外のみならず本邦においても、ワクチン接種にもかかわらず、重篤な髄膜炎菌感染症の合併患者が報告されており注意が必要である。(前述、6-5)感染症)。エクリズマブ治療中は、髄膜炎菌感染症のリスク評価と最小化が最も重要であり、表8に示すような確実な診療体制の確保や、適切な予防・治療が推奨される¹⁶⁰⁾。

エクリズマブは PNH 治療を一変させたが、課題も残されている。例えばエクリズマブは PNH クローンを減少させることはできず、治療によりむしろ PNH 赤血球は蓄積・増加するため、薬剤中止により激しい溶血が起こる可能性も懸念されている。さらに、残存する PNH 赤血球の膜上には C3 が蓄積することで、血管外溶血が顕性化する ¹⁶¹⁻¹⁶³⁾。また、骨髄不全に対する改善効果は認めず、本質的な PNH 治療とはならない。患者は、定期的なエクリズマブの静脈投与を長期間にわたり受ける必要があることから、精神的負担や高額な医療費負担(個人および社会の)への配慮も必要となろう。これらの課題はラブリズマブでも同様である。

また、C5 変異(Arg885His)によるエクリズマブ不応例が、本邦では約3.2%(11/345)の頻度で認められることに留意しなければならない $^{164)}$ 。ラブリズマブもエクリズマブと同じ C5 のエピトープを認識するため、同様の不応を生じうる。

エクリズマブは PIGT-PNH 症例にも有効であり、溶血を阻止するだけでなく、自己炎症症状も改善した 56 。また、残存する PIGT-PNH 赤血球の膜上にも C3 が蓄積し血管外溶血が顕性化することも PNH と同様に見られた 56 。ラブリズマブも同様に効果があると考えられる。

表 8. エクリズマブ・ラブリズマブ使用時の髄膜炎菌感染症リスク最小化のための注意・対応事項 (web site 160 より抜粋し改変)

確実な診療体制の確 保	・受診時に保険証とともに患者カードを提示(患者カードは常に保険証、 診察券などとともに携帯する)していただくように注意喚起する。
	・エクリズマブ・ラブリズマブを投与している医療機関においては診療端 末で警告が表示されるようにするなど、エクリズマブ・ラブリズマブ投 与中であることを周知する手段を講ずる。
	・エクリズマブ・ラブリズマブを投与している医療機関に速やかにアクセ スできない場合は、発熱時に受診する連携医療機関を予め定めておく。
予防・治療	・免疫抑制剤やステロイドを内服している場合は、保険適用に留意しつつ ワクチンの2回接種や抗菌薬の予防的投与を検討する。

- ・キノロン系抗菌薬を手持ちとして、早期の受診が困難な場合は、軽度の 発熱でもまず内服してもらい、その後に必ず受診していただく。
- ・髄膜炎菌感染症が疑われる場合は、受診時に血液培養2セットを実施するとともに、エンピリック治療としてセフトリアキソン等の感受性のある静注抗菌薬を速やかに開始する。
- ・サージカルマスクなどによる飛沫感染対策を実施する。

(2) 副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロンによる治療が骨髄不全型 PNH ではなく、古典的 PNH の慢性期の血管内溶血に対して有効であるとした論文がある $^{165-167)}$ 。 Issaragrisil らは、Rosse が提唱したプレドニゾロンの大量・隔日投与法 $^{165)}$ に準じ、肉眼的ヘモグロビン尿がみられ、かつ赤血球輸血を要する PNH19 例(男性:女性= $^{16:6}$;年齢中央値 26 歳)を対象としてプレドニゾロン 60 mg/日の隔日投与を行った $^{166)}$ 。8 例はヘモグロビン濃度の改善および赤血球輸血の非依存性を認め、3 例ではヘモグロビン濃度の増加のみを認めた。しかし、正常のヘモグロビン濃度に達した症例はなかった。PNH の診断からプレドニゾロン開始までの期間が長い症例では、血液学的効果が得られ難く、また不応例の治療開始時の年齢は有効例と比較して高かった【III】。Shichishima らは補体感受性赤血球の割合が 50 以上で肉眼的ヘモグロビン尿を認める 3 例においてプレドニゾロンの継続投与を行った結果、いずれの症例においても肉眼的ヘモグロビン尿の頻度が低下し、2 例では補体感受性赤血球割合が減少した 167 【III】。ステロイドが血管内溶血に有効な作用機序は補体第二経路による補体活性化を抑えるためと推測されて来たものの詳細は不明であり 165 、とくにエクリズマブが使用できるようになってからは、副作用の観点からも治療薬として副腎皮質ステロイドをエクリズマブに優先して使用する根拠はなく、むしろ有害という専門家がいる 168

副腎皮質ステロイドの大量投与(プレドニゾロン 30-60 mg/日)は溶血発作に対し、その程度の軽減と期間の短縮に有用とされる $^{124)}$ 【IV】。ただし感染症が溶血発作の誘因の際には、プレドニゾロンの大量投与が感染症を増悪させる可能性もあり、十分な注意を要する。

エクリズマブ投与開始後に、血管外溶血による貧血を来す症例が報告されている。この血管外溶血に対して副腎皮質ステロイドが有効であったという短期の1症例の報告があるが ¹⁶⁹⁾、14 症例における検討では無効であったという報告があり ¹⁷⁰⁾、現時点で十分なエビデンスは存在しない。

(3) 輸血療法

PNH における血管内溶血や骨髄不全に由来する高度な貧血(通常 7 g/dl 以下)に対しては、赤血球輸血を要する事がある。PNH の赤血球輸血には血漿中に含まれる補体や免疫グロブリンなどを除いた洗浄赤血球が慣習的に用いられてきた。しかし、メイヨークリニックでの PNH23 症例に対する様々な種類の赤血球輸血による 38 年間の経験から、ABO 式血液型が一致した輸血を行う限りは PNH に対する洗浄赤血球輸血は不要であると結論付けられた 171 【Ⅲ】。従って、現在では PNH に対する赤血球輸血では一般的に使用される赤血球濃厚液(RCC)で良いとされる。ただ稀ではあるが、輸血液の白血球抗体が PNH の溶血を誘発する場合があるので 172,173 、この場合には洗浄赤血球の使用が望ましいと考えられる。

様々な誘因に伴って PNH の溶血発作はもたらされるが、鉄剤投与などによる過度な補体感受性赤血球造血による溶血発作の場合には、赤血球輸血が溶血発作の抑制に有効な場合がある 165 【IV】。エクリズマブ治療により、多くの症例は輸血回数が減少または不要となるが、 C3 フラグメントの赤血球表面への蓄積による血管外溶血が亢進することにより、輸血の必要性が持続することがある 161,170 。

(4) 鉄剤·葉酸

PNH では慢性の血管内溶血によりヘモグロビン尿やヘモジデリン尿を来し、鉄の喪失が起こり、しばしば鉄欠乏状態になる。最近の中国での調査によると無症候性も含めた PNH 全体の 17.9%、古典的 PNH では 76.3%、造血不全型 PNH では 33.0%が鉄欠乏をきたしている 174 【IV】。一般的に鉄欠乏性 貧血の治療に用いられる鉄剤には経口薬と非経口薬とがあるが、PNH の鉄欠乏貧血に非経口薬を用いた場合、急速に骨髄への鉄の供給がなされるため赤血球造血が亢進し、重症の溶血発作を起こす事が報告された 41,175 【III】。保険適用上、PNH に対する鉄剤投与は慎重投与となってはいるが、貧血の自 覚症状が強い症例や赤血球輸血量を減らす必要のある症例ではやむを得ず経口鉄剤の投与がなされる

¹⁶⁵⁾。経口鉄剤の投与でも赤血球造血亢進が起こるので ¹⁷⁶⁾【Ⅲ】、経口鉄剤の投与は少量から開始し、たとえへモグロビン濃度が十分に回復しなくとも貧血による自覚症状が消失すれば中止すべきである。もし鉄剤投与による溶血発作が起きた場合には、赤血球輸血やハプトグロビン点滴投与などで対処する。

古典的 PNH の様に、血管内溶血が慢性的に強い場合には赤血球造血が亢進し、葉酸が減少する場合もある。その場合には、葉酸を経口的に補給する²⁾【IV】。

(5) ハプトグロビン

PNH の溶血発作に伴う急性腎障害や血栓症の合併を予防する目的でハプトグロビンを使用する 177 【III】。通常、成人では 1 回 4,000 単位を緩徐に点滴靜注する。原則として点滴は肉眼的ヘモグロビン尿が消失するまで、連日投与する。ハプトグロビン (ベネシス) は血漿分画製剤であり、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全には不活化・除去する事は出来ないので、投与後の経過観察は十分注意して行う。分娩後の溶血発作や溶血発作による急性腎障害に対しハプトグロビン投与が有効であったとする報告がある 178,179 【III】。ハプトグロビンの副作用はほとんどなく、極まれに血圧低下と嘔吐を認めるのみである。

(6) 免疫抑制剂

前述のように、骨髄不全型 PNH の実態は、PNH タイプ血球の増加を伴う AA と同じである。このため、一次性の骨髄不全型 PNH に対しては、AA の診療参照ガイドに従って、速やかに免疫抑制療法を行うことが望ましい。ATG 療法を行ったとしても、重篤な溶血発作を起こすことは稀であり、治療効果も良好であることが報告されている ¹⁰⁸⁾。ただし、重篤な溶血発作を起こすこともあるので ¹⁸⁰⁾、PNH タイプ赤血球の割合が高い場合には、エクリズマブの併用を考慮すべきである【Ⅲ】。一方、二次性の骨髄不全型 PNH(AA-PNH 症候群)では、罹病期間が長いため、一次性に比べて免疫抑制療法に対する反応性は不良である。このため、トロンボポエチン(TPO)受容体作動薬や後述する蛋白同化ステロイドの使用を考慮する。

(7) G-CSF

前述のように、骨髄不全型 PNH の実態は PNH タイプ血球陽性 AA と同様であることから、重症 AA に相当する高度の好中球減少があり、重症感染症を合併している場合には併用すべきである。ただし、長期投与は予後不良の MDS を誘発する可能性があるので、造血能の回復を目指した投与は行うべきではない。

(8) 蛋白同化ステロイド薬

骨髄不全型 PNH に対する適応は AA と同様である。蛋白同化ステロイド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ことも重要である ¹⁸¹⁾。 Danazole は fluoxymesterone が無効の骨髄不全型 PNH 症例に有効であったとする報告(5 例中 4 例で貧血や血小板減少の改善)があり ¹⁸²⁾【Ⅲ】、他の蛋白同化ステロイド薬が無効であった骨髄不全型 PNH 例に対して試みる価値がある。ただし保険適用がないため、有用性は臨床試験で確認する必要がある。

(9) 同種・同系造血幹細胞移植(HSCT)

エクリズマブの使用が可能となった現時点においても HSCT は PNH に対する唯一の根治療法であるが、2004年までの主な治療成績の報告を表 9 に示す。2005年以降の報告を含めても、いずれも少数例を対象としたものであり、PNH に対する移植適応・至適な移植法と造血幹細胞ソースに関しては十分なエビデンスが蓄積されていないのが現状である。

最も多数例をまとめた International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR)の registry data の解析では、骨髄破壊的前処置を用いた HLA 適合血縁者間移植が大多数を占め、その 2 年生存率は 58%である ¹⁸³⁾ 【Ⅲ】。生着の有無が移植後の生存率に及ぼす影響は大きく、持続的な生着が得られた症例の生存率 70%、それ以外の症例の生存率 10%であった。一方で、非血縁者間移植を受けた 7 例では、生存は僅か 1 例であり graft failure を含む様々な移植関連合併症がその主な理由であった ¹⁸⁴⁾

しかし、この成績の評価には、移植法の多様化・様々な支持療法の進歩といった最近の移植医療の 進歩が反映されていない事、血栓症の既往のある症例は除外して骨髄破壊的移植のみ施行されている ことを考慮する必要がある。最近では、少数例ではあるが HLA 適合同胞間移植に加えて、HLA 不適合移植を含む alternative donors(臍帯血を除く)を用いた HSCT の良好な移植成績も報告されている 185, 186)【III】。

Reduced-intensity conditioning (RIC) による移植についても幾つかの少数例での検討結果が報告されている ¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾【Ⅲ】。移植前処置、幹細胞ソースは様々であるが、殆どの症例で生着と PNH 細胞の根絶が達成されている。また、PNH に特徴的な合併症である血栓症を抱えての移植に於いても、比較的安全に移植が施行され、抗凝固療法が中止となり、血栓の再発が認められない事が報告されている ¹⁸⁸⁾【Ⅲ】。RIC を用いた場合は移植後早期に PNH クローンが検出されることがあるが、移植後 100 日程度で消失し、長期的な予後も良好である ¹⁹⁰⁾。

これらの報告から現時点で結論できることは、(1) 若年者で血栓症やその他の合併症を認めない症例では通常の骨髄破壊的前処置か RIC、血栓症やその他の合併症を認める症例では RIC が妥当な選択であること ¹⁹¹⁾、(2) 造血幹細胞ソースとしては HLA 適合血縁者を第一選択とし、それ以外の場合はalternative ドナーからの移植も検討の余地があること、(HLA 不適合移植や臍帯血に関しては十分なデータがないので、やむを得ず施行する場合は、HLA 抗体等の存在を十分に検討して慎重に施行すべきである) である。

ただし、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り、その経過中に自然寛解することも報告されているので、移植が適応となる患者は極めて限定される。以前は、血球減少症の進行(+それに伴う合併症の出現=感染、出血など)、溶血による頻回の輸血、そして一部の症例では繰り返す血栓・塞栓症などが PNH に於いて移植を適応とする主な理由とされてきた。しかし、エクリズマブの導入によって、これらの移植適応(理由)は「エクリズマブを投与したにもかかわらずこのような合併症が認められる症例」とすべきかもしれない。あるいは、若年者で life-long なエクリズマブの治療への経済的負担が大きい場合も移植の相対的適応となるかもしれない。

そして、近年エクリズマブ投与歴のある患者に対する同種移植について、21 例の後方視的検討がなされた。移植理由、造血幹細胞ソース、前処置は様々ではあるものの、生着率 95.2%、急性 GVHD の累積発生率 38.1%、6 年全生存率 67.7%であり、エクリズマブは移植後の経過に影響を及ぼさないことが示唆された ¹⁹²⁾。

表9 PNH に対する造血幹細胞移植成績(2004 年までの報告)

著者	患者数	ドナー		生存者数
Szer J et al ¹⁹³⁾	4	HLA 適合同胞	3	3
		一卵性同胞	1	1
Antin JH et al ¹⁹⁴⁾	4	HLA 適合同胞	4	4
Kolb HJ et al ¹⁹⁵⁾	2	HLA 適合同胞	1	1
		一卵性同胞	1	1
Kawahara K et al ¹⁹⁶⁾	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 ¹⁹⁷⁾	16	HLA 適合同胞	16	9
Saso R et al ¹⁸³⁾	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 ¹⁸⁴⁾	7	HLA 適合同胞	7	7
Woodard P et al ¹⁸⁵⁾	3	HLA 適合非血縁者	3	3
Suenaga K et al* ¹⁸⁷⁾	1	HLA 適合同胞	1	1
Takahashi Y et al* ¹⁸⁸⁾	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

^{*}骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植、その他は全て骨髄移植

(10) 血栓溶解剤・ヘパリン

PNHの血栓症は、動脈系より静脈系に起こりやすく、エクリズマブ治験に参加した 195名の治療前の評価では、動脈血栓が 15%に対して、静脈血栓は 85%であった 14)。急性の血栓イベントに対する無作為化比較試験は行われていないが、ヘパリン(または低分子へパリン)による抗凝固療法とエクリズマブ投与が推奨される 198)。さらに、生命予後を左右する Budd-Chiari 症候群などの重篤な血栓症に対しては、より積極的な血栓溶解療法(組換え型組織プラスミノーゲンアクチベーター)を考慮する $^{2,199,200)}$ 【III】。その際、骨髄不全による血小板低下を認める場合は、出血の合併症に配慮する必要がある。

(11) ワルファリン

Hall らは PNH163 例において血栓症のリスクを後方視的に検討したところ、29 例が血栓症を合併していたと報告した(観察期間の中央値 6 年) 201 。 PNH 顆粒球の割合が 50%以上および 50%以下の血栓症合併の 10 年危険率は各々、44%および 5.8%であり、前者の頻度は有意性をもって高かった。ワルファリンの投与禁忌がなくかつ PNH 顆粒球の割合が 50%以上で、初期の段階からワルファリンの予防投与を受けた 39 例では、血栓症の合併は全く観察されなかったが、一方、ワルファリンの予防投与をうけなかった 56 例での 10 年血栓症発症率は 36.5%であり、前者の頻度は有意性をもって低かった【 Π a】。 PNH 顆粒球の割合が高い場合、静脈血栓症の発症の危険性が高くなるので、ワルファリンによる初期段階からの予防を要する。

しかし、Audebert ら ²⁰²⁾【III】や Moyo ら ²⁰³⁾【III】の報告によれば、ワルファリンおよび/ないしは抗血小板薬の投与にもかかわらず、血栓塞栓症の進行や新たな血栓塞栓症の出現が観察される事もある。また、ワルファリン投与による致死的出血も含む出血傾向の出現の頻度は PNH では約 5%以上ある事も報告されている ^{201, 202)}。また、低分子へパリンおよび直接型経口抗凝固薬 (DOAC)(ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)による一次予防の有効性についても明らかになっていない。したがって、静脈血栓症一次予防治療としてのワルファリン投与は、PNH クローンの割合が高い PNH 症例においてワルファリンの投与禁忌がない場合、出血傾向に充分に注意を払ってなされて良い治療と考えられる。興味深いことに、エクリズマブで治療を受けた 195 例の PNH 患者の長期フォローアップデータによると、エクリズマブはヒストリカルコントロールと比較して血栓症の発症頻度を約 82%減少させた ²⁰⁴⁾。【 I a 】。

一方、血栓症発症例に対する治療は致死的な血栓でない限り、通常抗凝固療法を行う。抗凝固薬としては、ワルファリン、未分画へパリン、低分子へパリン、DOAC があるが、現時点ではどの薬剤がPNH の血栓症治療に最適であるかはまだ明らかになっていない。いずれを用いるにせよ、出血の危険性に十分配慮しながら使用する必要がある。

参考文献

- 1. 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 1993;73:703-11.
- 2. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socie G, International PNHIG. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699-709.
- 3. 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).
- 4. Le XF, Yan TY, Yang XY, Wang XM. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in china. Chin Med J 1990;103:885-9.
- 5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333:1253-8.
- 6. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socie G, French Society of H, French Association of Young H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008;112:3099-106.
- 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 2004;83:193-207.
- 8. Chou WC, Huang WH, Wang MC, Chang CS, Yeh SP, Chiou TJ, Chen YC, Lin TH, Shen MC, Taiwan PNHsg. Characteristics of Taiwanese patients of PNH in the international PNH registry. Thromb J 2016;14:39.
- 9. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee JW. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci 2016;31:214-21.
- 10. Munoz-Linares C, Ojeda E, Fores R, Pastrana M, Cabero M, Morillo D, Bautista G, Banos I, Monteserin C, Bravo P, Jaro E, Cedena T, Steegmann JL, Villegas A, Cabrera JR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. Eur J Haematol 2014;93:309-19.
- 11. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 2014;99:922-9.
- 12. Socie 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 1996;31:573-7.
- 13. 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 1994;84:3925-8.
- 14. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socie G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007.
- 15. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. The New England journal of medicine 1991;325:991-6.

- 16. Socie G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Roth A, Kulasekararaj A, Lee JW, Araten D, Hill A, Brodsky R, Urbano-Ispizua A, Szer J, Wilson A, Hillmen P, Registry PNH. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. Intern Med J 2016;46:1044-53.
- 17. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786-92.
- 18. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, Mujeebuddin A, Hillmen P, Vande Walle J, Haller H. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol 2019;185:297-310.
- 19. Gull WP. A case of intermittent haematinuria with remarks. Guy's Hosp Rept 1866;12:381-.
- 20. Strubing P. Paroxysmale haemoglobinurie. Deutsche Med Wochenschrift 1882;8:1-16.
- 21. Ham TH. Chronic Hemolytic Anemia with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. New England Journal of Medicine 1937;217:915-7.
- 22. Rosse WF, Dacie JV. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. II. The role of complement components in the increased sensitivity of PNH red cells to immune lysis. J Clin Invest 1966;45:749-57.
- 23. Hartmann RC, Jenkins DE, Jr., Arnold AB. Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1970;35:462-75.
- 24. 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 1983;80:5066-70.
- 25. 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 1983;80:5430-4.
- 26. 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 1989;84:7-17.
- 27. Low MG, Saltiel AR. Structural and functional roles of glycosyl-phosphatidylinositol in membranes. Science 1988;239:268-75.
- 28. Nicholson-Weller A, Burge J, Fearon DT, Weller PF, Austen KF. Isolation of a human erythrocyte membrane glycoprotein with decay-accelerating activity for C3 convertases of the complement system. J Immunol 1982;129:184-9.
- 29. 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 (Tokyo) 1988;104:633-7.
- 30. 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 1989;170:637-54.
- 31. Okada N, Harada R, Fujita T, Okada H. Monoclonal antibodies capable of causing hemolysis of neuraminidase-treated human erythrocytes by homologous complement. J Immunol 1989;143:2262-6.
- 32. 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 1988;167:1993-8.
- 33. Shichishima T, Saitoh Y, Terasawa T, Noji H, Kai T, Maruyama Y. Complement sensitivity of erythrocytes in a patient with inherited complete deficiency of CD59 or with the Inab phenotype. Br J Haematol 1999;104:303-6.

- 34. 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. The New England journal of medicine 1990;323:1184-9.
- 35. Motoyama N, Okada N, Yamashina M, Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 (CD59) gene. Eur J Immunol 1992;22:2669-73.
- 36. Yonemura Y, Kawakita M, Koito A, Kawaguchi T, Nakakuma H, Kagimoto T, Schichishima 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 1990;74:108-13.
- 37. 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. The New England journal of medicine 2004;350:552-9.
- 38. Parker CJ, Wiedmer T, Sims PJ, Rosse WF. Characterization of the complement sensitivity of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes. J Clin Invest 1985;75:2074-84.
- 39. 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 1994;343:357.
- 40. 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 1995;96:201-6 Issn: 0021-9738.
- 41. Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1970;36:559-65.
- 42. 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 1939;18:657-72.
- 43. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. Blood 1953;8:769-812.
- 44. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. Int J Hematol 2003;77:113-20.
- 45. 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 1988;85:880-4.
- 46. 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 1989;73:1113-5.
- 47. 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 1992;4:1263-71.
- 48. 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 1993;177:517-21.
- 49. Hidaka M, Nagakura S, Horikawa K, Kawaguchi T, Iwamoto N, Kagimoto T, Takatsuki K, Nakakuma H. Impaired glycosylation of glycosylphosphatidylinositol-anchor synthesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leukocytes. Biochem Biophys Res Commun 1993;191:571-9.
- 50. Hillmen P, Bessler M, Mason PJ, Watkins WM, Luzzatto L. Specific defect in N-acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cell lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:5272-6.
- 51. 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 1993;259:1318-20.
- 52. 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. The New England journal of medicine 1994;330:249-55.
- 53. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. American journal of hematology 1999;62:175-82.
- 54. Krawitz PM, Hochsmann B, Murakami Y, Teubner B, Kruger U, Klopocki E, Neitzel H, Hoellein A, Schneider C, Parkhomchuk D, Hecht J, Robinson PN, Mundlos S, Kinoshita T, Schrezenmeier H. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. Blood 2013;122:1312-5.
- 55. Kawamoto M, Murakami Y, Kinoshita T, Kohara N. Recurrent aseptic meningitis with PIGT mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. BMJ Case Rep 2018;2018.
- 56. Hochsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggermann T, Jager M, Floettmann R, Hoellein 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 2019.
- 57. Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, Straussberg R, Anikster Y, Shorer Z, Fattal-Valevski A, Ta-Shma A, Aharoni S, Rabie M, Zenvirt S, Goldshmidt H, Fellig Y, Shaag A, Mevorach D, Elpeleg O. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. Blood 2013;121:129-35.
- 58. Hochsmann B, Dohna-Schwake C, Kyrieleis HA, Pannicke U, Schrezenmeier H. Targeted therapy with eculizumab for inherited CD59 deficiency. The New England journal of medicine 2014;370:90-2.
- 59. Haliloglu G, Maluenda J, Sayinbatur B, Aumont C, Temucin C, Tavil B, Cetin M, Oguz KK, Gut I, Picard V, Melki J, Topaloglu H. Early-onset chronic axonal neuropathy, strokes, and hemolysis: inherited CD59 deficiency. Neurology 2015;84:1220-4.
- 60. 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 1996;87:3600-6.
- 61. 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. The Journal of clinical investigation 1997;100:1028-36.
- 62. Murakami Y, Kinoshita T, Maeda Y, Nakano T, Kosaka H, Takeda J. Different roles of glycosylphosphatidylinositol in various hematopoietic cells as revealed by model mice of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1999;94:2963-70.

- 63. 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 1999;94:2945-54.
- 64. 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 1999;96:7479-83.
- 65. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. Br J Haematol 1967;13:236-51.
- 66. Schubert J, Vogt HG, Zielinska Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatitylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. Blood 1994;83:2323-8.
- 67. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci 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 1995;85:1354-63.
- 68. 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 1995;23:81-7.
- 69. 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 1998;101:90-3.
- 70. 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 1999;104:523-9.
- 71. 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 1999;131:401-8.
- 72. 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 2001;66:200-5.
- 73. Inoue N, Kinoshita T. Pathogenesis of clonal dominance in PNH: growth advantage in PNH. Tokyo: Springer; 2017.
- 74. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan 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 1999;96:5209-14.
- 75. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. Blood 2005;105:3848-54.
- 76. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, Yoshida K, Przychodzen B, Yoshizato T, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Maciejewski JP, Makishima H. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 2014;124:4529-38.
- 77. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Saunthararajah 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 2001;98:3513-9.
- 78. 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 2002;100:22-8.
- 79. 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 2002;100:3897-902.

- 80. Murakami Y, Kosaka H, Maeda Y, Nishimura J, Inoue N, Ohishi K, Okabe M, Takeda J, Kinoshita T. Inefficient response of T lymphocytes to GPI-anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2002;100:4116-22.
- 81. 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 2002;100:1031-7.
- 82. Hanaoka N, Kawaguchi T, Horikawa K, Nagakura S, Mitsuya H, Nakakuma H. Immunoselection by natural killer cells of PIGA mutant cells missing stress-inducible ULBP. Blood 2006;107:1184-91.
- 83. Hanaoka N, Nakakuma H, Horikawa K, Nagakura S, Tsuzuki Y, Shimanuki M, Kojima K, Yonemura Y, Kawaguchi T. NKG2D-mediated immunity underlying paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and related bone marrow failure syndromes. Br J Haematol 2009;146:538-45.
- 84. 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 2000;111:1158-63.
- 85. Savage WJ, Barber JP, Mukhina GL, Hu R, Chen G, Matsui W, Thoburn C, Hess AD, Cheng L, Jones RJ, Brodsky RA. Glycosylphosphatidylinositol-anchored protein deficiency confers resistance to apoptosis in PNH. Exp Hematol 2009;37:42-51.
- 86. Gargiulo L, Papaioannou M, Sica M, Talini G, Chaidos A, Richichi B, Nikolaev AV, Nativi C, Layton M, de la Fuente J, Roberts I, Luzzatto L, Notaro R, Karadimitris A. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013;121:2753-61.
- 87. Lyakisheva A, Felda O, Ganser A, Schmidt RE, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differential gene expression of EGR-1 and TAXREB107. Exp Hematol 2002;30:18-25.
- 88. 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 2003;78:291-4.
- 89. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, Kuwayama M, Shime H, Machii T, Kanakura Y, Meyers G, Wittwer C, Chen Z, Babcock W, Frei-Lahr D, Parker CJ, Kinoshita T. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 2006;108:4232-6.
- 90. Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, Ohta R, Noji H, Maeda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Kinoshita T. Deregulated expression of HMGA2 is implicated in clonal expansion of PIGA deficient cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2012;156:383-7.
- 91. Teramoto H, Malek RL, Behbahani B, Castellone MD, Lee NH, Gutkind JS. Identification of H-Ras, RhoA, Rac1 and Cdc42 responsive genes. Oncogene 2003;22:2689-97.
- 92. Sugimori C, Padron E, Caceres G, Shain K, Sokol L, Zhang L, Tiu R, O'Keefe CL, Afable M, Clemente M, Lee JM, Maciejewski JP, List AF, Epling-Burnette PK, Araten DJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and concurrent JAK2(V617F) mutation. Blood Cancer J 2012;2:e63.
- 93. Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, Kataoka K, Wee RK, Maeda A, Gomyo H, Mizuno I, Murayama T, Ogawa S, Nakao S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. Leukemia 2016;30:1208-10.
- 94. Bench AJ, Nacheva EP, Hood TL, Holden JL, French L, Swanton S, Champion KM, Li J, Whittaker P, Stavrides G, Hunt AR, Huntly BJ, Campbell LJ, Bentley DR, Deloukas P, Green AR. Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. UK Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). Oncogene 2000;19:3902-13.

- 95. Aziz A, Baxter EJ, Edwards C, Cheong CY, Ito M, Bench A, Kelley R, Silber Y, Beer PA, Chng K, Renfree MB, McEwen K, Gray D, Nangalia J, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Kiladjian JJ, McMullin MF, Campbell PJ, Ferguson-Smith AC, Green AR. Cooperativity of imprinted genes inactivated by acquired chromosome 20q deletions. J Clin Invest 2013;123:2169-82.
- 96. Shichishima T, Terasawa T, Uchida T, Maruyama Y. Relationship between the proportion of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) III-erythrocytes and the frequency of exacerbated hemoglobinuria in PNH. Eur J Haematol 1991;47:235-6.
- 97. Marchlafava E. Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. Policlinico Sez Med 1928;35:105-17.
- 98. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA 2005;293:1653-62.
- 99. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010;85:553-9.
- 100. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, Richards SJ, Bessler M, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2010;149:414-25.
- 101. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. Int J Hematol 2013;98:406-16.
- 102. Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases. Acta Haematol 1984;71:217-26.
- 103. Fujioka S. [Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Japan: clinical analysis of the 133 cases (author's transl)]. Rinsho Ketsueki 1979;20:700-8.
- 104. Nakao S, Gale RP. Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? Leukemia 2016;30:2127-30.
- 105. Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S, Yokoi T, Miyawaki T, Taniguchi T, Matsuda T. Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. Blood 1992;79:2532-5.
- 106. Nishimura R, Mase S, Araki R, Fujiki T, Kuroda R, Maeba H, Koizumi S, Yachie A. Massive hyper-reactive hematopoietic nests in bilateral iliac bones in a patient with mild aplastic anemia. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1903-4.
- 107. 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 2001;115:360-8.
- 108. Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. Haematologica 2010;95:1075-80.
- 109. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. Br J Haematol 1967;13:236-51.
- 110. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Int J Hematol 2002;75:117-22.

- 111. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. British journal of haematology 1988;69:413-8.
- 112. 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). British journal of haematology 1989;73:121-6.
- 113. Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years. Joint Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. Am J Med 1981;71:543-51.
- 114. Schubert J, Vogt HG, Zielinska-Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatitylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. Blood 1994;83:2323-8.
- 115. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci 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 1995;85:1354-63.
- 116. 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 1995;23:81-7.
- 117. 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. British journal of haematology 1999;104:523-9.
- 118. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Nakao S. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 2006;107:1308-14.
- 119. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Okumura H, Nakao S. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol 2009;147:102-12.
- 120. Nishimura Ji J, 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 2002;99:2748-51.
- 121. Babushok DV, Stanley N, Xie HM, Huang H, Bagg A, Olson TS, Bessler M. Clonal Replacement Underlies Spontaneous Remission in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Br J Haematol 2017;176:487-90.
- 122. Harris JW, Koscick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leukemia & lymphoma 1999;32:401-26.
- 123. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. Int J Hematol 2013;97:749-57.
- 124. Ge M, Li X, Shi J, Shao Y, Zheng Y. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China. Ann Hematol 2012;91:1121-8.
- 125. 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 1999;93:3451-6.

- 126. 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 1993;82:1192-6.
- 127. 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 1995;89:576-81.
- 128. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, Mahe B, Lemal R, Dumas PY, Etienne G, Jardin F, Royer B, Bordessoule D, Rohrlich PS, Fornecker LM, Salanoubat C, Maury S, Cahn JY, Vincent L, Sene T, Rigaudeau S, Nguyen S, Lepretre AC, Mary JY, Corront B, Socie G, Peffault de Latour R. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. Am J Hematol 2016;91:366-70.
- 129. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:734-7.
- 130. 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課. (特集)侵襲性髄膜炎菌感染症 2013 年 4 月~2017 年 10 月

病原微生物検出情報 2018;39:1-9.

- 131. Prevention CfDCa. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 8: Meningococcal disease. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
- 132. アレクシオンファーマ合同会社. 新医薬品の「使用上の注意」の解説: ソリリス点滴静注 300mg. 2018.
- 133. 川口辰哉. 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)-最新の治療指針-. 臨床血液 2018;59:703-10.
- 134. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England journal of medicine 1966;275:155-7.
- 135. 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 1966;45:736-48.
- 136. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. Am J Hematol 1999;62:175-82.
- 137. 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 1989;84:7-17.
- 138. Okada N, Harada R, Fujita T, Okada H. A novel membrane glycoprotein capable of inhibiting membrane attack by homologous complement. Int Immunol 1989;1:205-8.
- 139. 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 1991;78:545-50.
- 140. 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 1991;79:99-107.
- 141. Tseng JE, Hall SE, Howard TA, Ware RE. Phenotypic and functional analysis of lymphocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1995;50:244-53 Issn: 0361-8609.
- 142. Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S. Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of

- patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. Stem Cells 2013;31:536-46.
- 143. 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 2002;100:3897-902.
- 144. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, Medeiros LJ, Stachurski D, Anderson M, Raza A, Woda BA. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. Haematologica 2009;94:29-37.
- 145. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry 2010;78:211-30.
- 146. Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, Takamatsu H, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. Ann Hematol 2018;97:2289-97.
- 147. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, Golubovskaya I, Kruchkova I, Bondarenko S, Vavilov V, Stancheva N, Babenko E, Sipol A, Pronkina N, Kozlov V, Afanasyev B. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. Br J Haematol 2014;164:546-54.
- 148. Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, Dalal BI, Schultz KR, Deyell RJ. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 2014;164:717-21.
- 149. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Kobayashi M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. Haematologica 2015;100:1546-52.
- 150. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, Roth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England journal of medicine 2006;355:1233-43.
- 151. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008;111:1840-7.
- 152. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Valentine ME, Khursigara G, Ozawa K, Omine M. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int J Hematol 2011;93:36-46.
- 153. Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int J Hematol 2016;104:548-58.

- 154. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, Bouchard K, Andrien B, Marozsan A, Wang Y, Tamburini P. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PloS one 2018;13:e0195909.
- 155. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 2019;133:530-9.
- 156. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Gutierrez EO, Piatek CI, Szer J, Risitano A, Nakao S, Bachman E, Shafner L, Damokosh AI, Ortiz S, Roth A, Peffault de Latour R. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 2019;133:540-9.
- 157. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, Hillmen P, Maciejewski JP, Szer J, Lee JW, Kulasekararaj AG, Volles L, Damokosh AI, Ortiz S, Shafner L, Liu P, Hill A, Schrezenmeier H. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2020.
- 158. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Roth A, Weitz IC, Armstrong E, Risitano AM, Patriquin CJ, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner MP, Schrezenmeier H, Peffault de Latour R. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. The New England journal of medicine 2015;373:1032-9.
- 159. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. Int J Hematol 2016;103:703-12.
- 160. ソ リ リ ス 使 用 時 の 注 意 ・ 対 応 事 項 . 2018. at http://www.jshem.or.jp/uploads/files/medical/20180424%20Soliris.pdf.)
- 161. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood 2009;113:4094-100.
- 162. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, Hillmen P. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica 2010;95:567-73.
- 163. Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, Barcellini W, Iori AP, Boschetti C, Valle V, Fremeaux-Bacchi V, De Angioletti M, Socie G, Luzzatto L, Notaro R. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2014;99:262-6.
- 164. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. The New England journal of medicine 2014;370:632-9.
- 165. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1982;60:20-3.
- 166. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1987;25:77-83.

- 167. 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 1996;63:291-302.
- 168. Roth A, Alashkar F, Herich-Terhurne D, Duhrsen U. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: to prednisone or not to prednisone?--a case report of a patient previously treated with steroids for 15 yrs and significant response on eculizumab. Eur J Haematol 2015;95:177-80.
- 169. Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England journal of medicine 2010;363:993-4.
- 170. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--hemolysis before and after eculizumab. The New England journal of medicine 2010;363:2270-2.
- 171. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 1989;29:681-5.
- 172. Sirchia G, Ferrone S, Mercuriali F. Leukocyte antigen-antibody reaction and lysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes. Blood 1970;36:334-6.
- 173. Zupanska B, Uhrynowska M, Konopka L. Transfusion-related acute lung injury due to granulocyte-agglutinating antibody in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Transfusion 1999;39:944-7.
- 174. Peng G, Yang W, Jing L, Zhang L, Li Y, Ye L, Li Y, Li J, Fan H, Song L, Zhao X, Zhang F. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. Med Sci Monit 2018;24:7256-63.
- 175. Mengel CE, Kann HE, Jr., O'Malley BW. Increased Hemolysis after Intramuscular Iron Administration in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Report of Six Occurrences in Four Patients, and Speculations on a Possible Mechanism. Blood 1965;26:74-81.
- 176. Schichishima T, Yoshida M, Yokoyama A, Terasawa T, Uchida T, Kariyone S, Sanpei M. Erythropoiesis of complement-sensitive cells in a PNH patients with iron deficiency anemia during iron therapy. Eur J Haematol 1989;42:310-1.
- 177. Alayash AI. Haptoglobin: old protein with new functions. Clin Chim Acta 2011;412:493-8.
- 178. Shibasaki T, Matsuda H, Furuya K. Haptoglobin therapy during pregnancy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. Int J Gynaecol Obstet 2007;98:267-8.
- 179. Hattori K, Hirano T, Oshimi K. Protease inhibitors and haptoglobin for treatment of renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2000;63:61-2.
- 180. Tran MH, Fadeyi E, Scheinberg P, Klein HG. Apparent hemolysis following intravenous antithymocyte globulin treatment in a patient with marrow failure and a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone. Transfusion 2006;46:1244-7.
- 181. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 1989;29:681-5.
- 182. Harrington WJ, Sr., Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1997;54:149-54.
- 183. 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 1999;104:392-6.
- 184. 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 2000;85:59-62.

- 185. 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 2001;27:589-92.
- 186. Tian H, Liu L, Chen J, Xu Y, Jin Z, Miao M, Fu Z, Qiu H, Sun A, Wu D. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Leukemia & lymphoma 2016;57:835-41.
- 187. 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 2001;29:639-42.
- 188. 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 2004;103:1383-90.
- 189. 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 2003;9:689-97.
- 190. Pantin J, Tian X, Geller N, Ramos C, Cook L, Cho E, Scheinberg P, Vasu S, Khuu H, Stroncek D, Barrett J, Young NS, Donohue T, Childs RW. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1435-9.
- 191. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:656-61.
- 192. Vallet N, de Fontbrune FS, Loschi M, Desmier D, Villate A, Barraco F, Chevallier P, Terriou L, Yakoub-Agha I, Ruggeri A, Mohty M, Maillard N, Rohrlich PS, Ceballos P, Nguyen S, Poire X, Guillerm G, Tabrizi R, Farhi J, Devillier R, Rubio MT, Socie G, de Latour RP, Societe Francophone de Greffe de Moelle et Therapie C. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a retrospective study of 21 patients from SFGM-TC centers. Haematologica 2018;103:e103-e5.
- 193. Szer J, Deeg HJ, Witherspoon RP, Fefer A, Buckner CD, Thomas ED, Storb R. Longterm survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. Ann Intern Med 1984;101:193-5.
- 194. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rappeport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. Blood 1985;66:1247-50.
- 195. 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 1989;4:29-34.
- 196. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1992;39:283-8.
- 197. 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 1999;105:366-8.
- 198. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013;121:4985-96; quiz 5105.

- 199. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. J Intern Med 1994;235:85-9.
- 200. Hauser AC, Brichta A, Pabinger-Fasching I, Jager U. Fibrinolytic therapy with rt-PA in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome. Ann Hematol 2003;82:299-302.
- 201. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 2003;102:3587-91.
- 202. Audebert HJ, Planck J, Eisenburg M, Schrezenmeier H, Haberl R. Cerebral ischemic infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. J Neurol 2005;252:1379-86.
- 203. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol 2004;126:133-8.
- 204. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socie G, Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013;162:62-73.