

# 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版

発作性夜間ヘモグロビン尿症（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）

保仙 直毅 大阪大学

## （メンバー）

高森 弘之 大阪大学  
西村 純一 大阪大学  
植田 康敬 大阪大学  
神田 善伸 自治医科大学  
小山 大輔 福島県立医科大学  
七島 勉 福島県立医科大学  
木下 タロウ 大阪大学  
石山 謙 金沢大学  
中尾 眞二 石川県赤十字血液センター  
後藤 明彦 東京医科大学  
池添 隆之 福島県立医科大学  
上野 志貴子 熊本大学  
川口 辰哉 熊本保健科学大学  
小原 直 筑波大学  
櫻井 政寿 慶應義塾大学  
宮坂 尚幸 東京医科歯科大学  
金倉 譲 住友病院  
三谷 絹子 獨協医科大学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究班  
研究代表者 三谷絹子

令和5年（2023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) 自然寛解
  - 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

10. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 Clinical Questions

- CQ1 どのような患者でPNHを疑うか？
- CQ2 PNHの診断に必要な検査は何か？
- CQ3 支持療法としては何が勧められるか？
- CQ4 中等症で抗補体療法が検討されるのはどのような場合か？
- CQ5 抗補体療法を行う場合 Eculizumab と Ravulizumab はどちらが勧められるか？
- CQ6 Eculizumab/Ravulizumab が効果不十分とはどういう場合か？
- CQ7 抗補体療法で注意すべき感染症とそのリスク軽減はどうすれば良いか？
- CQ8 造血幹細胞移植を考えるのはどういう場合か？
- CQ9 PNHの妊娠管理はどのように行うか？
- CQ10 PNHの周術期管理はどのように行うか？

## 1. 緒言

### 1) はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症（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<sup>1)</sup>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つてよいであろう。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<sup>2)</sup>。

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 4 年度）に引き継がれ、数回の改訂を経て、今回令和 5 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 4 年度合同班会議総会に提示され、検討のうえ改訂された。

### 3) 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. 定義（疾患概念）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（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 4 年度改訂）

### A. 検査所見

以下の 1) かつ 2) を満たす。

- 1) グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型膜蛋白の欠損赤血球 (PNH タイプ赤血球) の検出と定量において、PNH タイプ赤血球 (II 型+III 型) が 1%以上。
- 2) 血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上。

<診断のカテゴリー> Definite: A を満たすもの。

### B. 補助的検査所見

以下の検査所見がしばしばみられる。

- 1) 貧血及び白血球、血小板の減少
- 2) 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。
- 3) 尿上清のヘモグロビン陽性、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※

※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。

### C. 参考所見

- 1) 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) 骨髄不全型 PNH
- (3) 混合型 PNH※

※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。

- 2) PNH Definite は、臨床的 PNH と同義語であり、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(subclinical PNH)とは区別される。

#### 4. 溶血所見に基づいた重症度分類（令和4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※1、または時に溶血発作※2を認める
重症	以下のいずれかを認める
	溶血
	・高度溶血※3、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※2を繰り返す
	・定期的な輸血を必要とする※4
	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※5）
	・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※6

※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。

※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。

時とは年に 1~2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

※3 高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8~10 倍程度。

※4 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。

※5 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。

※6 右心カテーテル検査にて、安静仰臥位での平均肺動脈圧が 25mmHg 以上。

#### 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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

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

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<sup>7)</sup>。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。

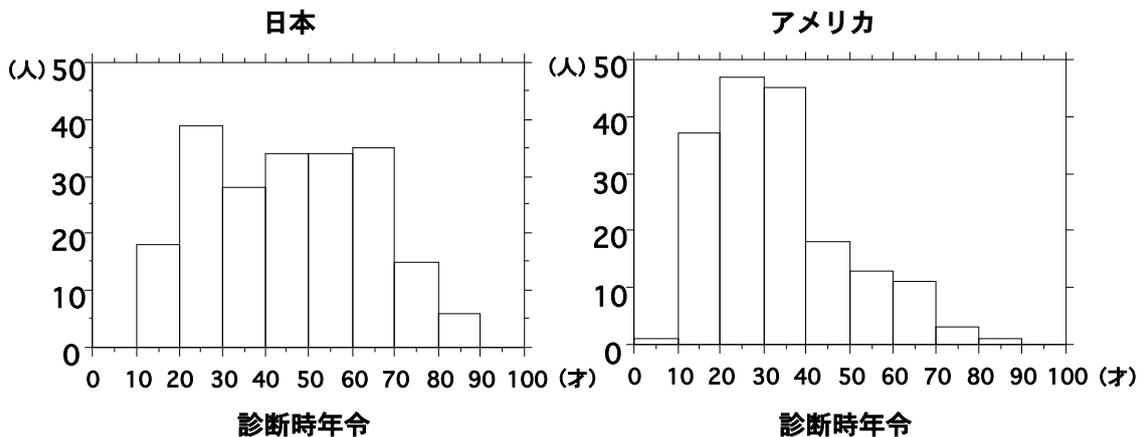


図 1. 日本とアメリカにおける PNH 患者の診断時年齢<sup>7)</sup>

## 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<sup>7)</sup>。

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<sup>7)</sup>

	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)
骨髄異形成症候群	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)
血栓症	* 13 (6.2)	34 (19.3)
検査所見	Mean ± S.E.	Mean ± S.E.
HGB (g/dL)	* 8.2 ± 0.2	9.7 ± 0.2
網状赤血球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 78.3 ± 6.2	195.3 ± 13.1
白血球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 3475.3 ± 137.5	4947 ± 198.6
好中球数 (X 10 <sup>6</sup> /L)	* 1781.6 ± 132.5	3005.1 ± 156.4
血小板数 (X 10 <sup>9</sup> /L)	* 96.0 ± 5.8	140.1 ± 8.6
LDH (U/L)	1572.3 ± 91.7	2337.2 ± 405.6

\*;  $P < 0.05$

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<sup>7)</sup>。

表 3. 日本とアメリカにおける臨床経過<sup>7)</sup>

	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)

\*;  $P < 0.05$

経過中の合併症としては、PNH の古典的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<sup>11)</sup>。

### 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<sup>5)</sup>、フランスの報告<sup>12)</sup>でも当班の日米比較調査<sup>7)</sup>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<sup>5)</sup>。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<sup>13)</sup>。

## 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<sup>7)</sup>。

表 4. 日本とアメリカにおける死因別統計<sup>7)</sup>

	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)
骨髄異形成症候群/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)

\*;  $P < 0.05$

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）<sup>4,7)</sup>。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<sup>5,7,12)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>14)</sup>、今後死因は大きく変化する可能性がある。

## 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<sup>7)</sup>。

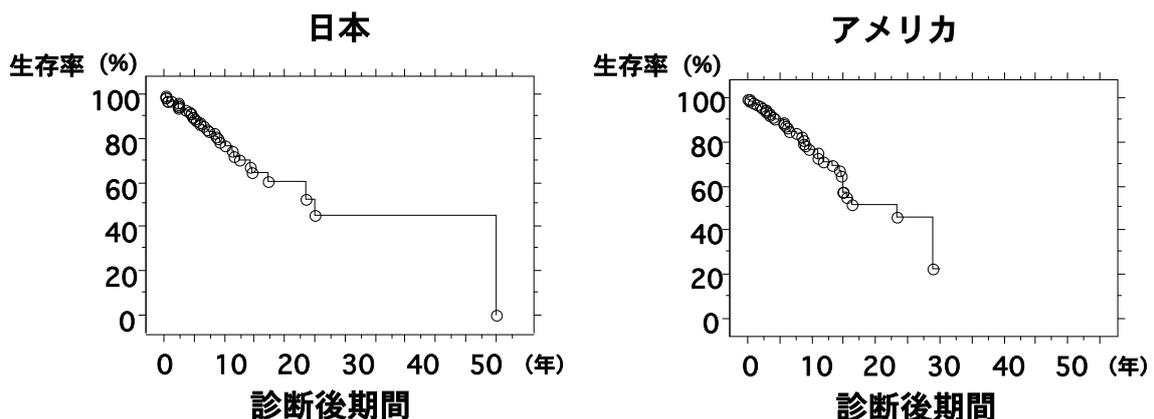


図 2. 日本とアメリカにおける診断後の生存率曲線（Kaplan-Meier 法）<sup>7)</sup>

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）<sup>12)</sup>、イギリス（10.0 年）<sup>5)</sup>、アメリカ小児例（13.5 年）<sup>15)</sup>、フランス（22 年）<sup>6)</sup>）。

## ■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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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 名の致死性髄膜炎菌感染症が観察されている<sup>18)</sup>。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。日本国内の PNH に対するエクリズマブ投与例の市販後調査では、中央値 3.6 年間の治療が行われた 632 例の観察で、14 例の死亡が報告された。主要な死因は敗血症、脳梗塞、腎機能増悪であった。死亡例 2 例を含む 3 例の髄膜炎菌感染症が報告されている。<sup>19)</sup>

## 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<sup>12)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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）<sup>7)</sup>。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。

表 5. 日本とアメリカにおける生命予後不良因子<sup>7)</sup>

	日本		アメリカ	
	P 値	寄与度	P 値	寄与度
診断時				
50 才以上	<0.0001	9.5	<0.0001	14.4
重症白血球（好中球）減少症	<0.0001	16.3	<0.0001	30.5
血栓症	0.2	1.3	0.0072	6.1
骨髄異形成症候群の既往	0.7	0.1	0.005	7.7
合併症				
血栓症	0.052	3.6	0.004	5.4
重症感染症	0.0007	10.1	0.03	3.7
骨髄異形成症候群	0.03	4.6	0.9	1.4
腎不全	0.003	7.7	0.4	0.5

## 6. 病因・病態

### 1) 溶血機序

1866年、Gull<sup>20)</sup>によりPNHと思われる最初の症例が報告され、1882年、Strübing<sup>21)</sup>は肉眼的ヘモグロビン尿などの血管内容血を主とするPNHの疾患概念を提唱した。1937年、Ham<sup>22)</sup>はPNHの血管内容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。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<sup>23, 24)</sup>、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<sup>25, 26)</sup>、次いで1989年、CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis: MIRL)の欠損<sup>27)</sup>が報告された。CD55とCD59はglycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型蛋白<sup>28)</sup>に属し、前者<sup>29)</sup>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、後者<sup>30-32)</sup>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)。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、CD59の発現は正常であり、個体内での溶血所見を認めない<sup>33, 34)</sup>。一方、CD59の遺伝的欠損症では、たとえCD55が正常な個体でも、PNHと同等の溶血所見および症状を認める<sup>34-36)</sup>。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%以上と高かったが、溶血症状を認めなかった<sup>37)</sup>。以上のことより、PNHの溶血機序には補体活性化反応の後期経路に關与するCD59の欠損が特に重要であると考えられる。PNHの溶血における補体活性化反応の重要性は、エクリズマブやラブリズマブなどの抗C5ヒト化モノクローナル抗体が、PNH症例の血管内容血に著効することにより証明されている<sup>38, 39)</sup>。

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(増幅経路)が重要な役割を果たしている<sup>40)</sup>。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、ワクチン接種、外科的処置、生理・妊娠・分娩、睡眠<sup>21)</sup>、寒冷暴露、激しい運動、輸血、鉄剤投与<sup>21)</sup>、ビタミンCの過剰摂取<sup>37)</sup>などが指摘されている。これらの誘因が何らかの機序により補体活性化反応を引き起こし、溶血を惹起していると考えられている。例えば、通常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らは感染に伴って変化した赤血球膜抗原に対する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<sup>41)</sup>。近年、COVID-19感染<sup>42)</sup>やCOVID-19 mRNAワクチン接種がPNHにおける溶血を誘発するという報告がある<sup>42, 43)</sup>。特にCOVID-19 mRNAワクチンに起因する溶血は、適切な補体阻害剤の投与によって溶血を予防できる可能性が示唆されている<sup>44)</sup>。また血管内容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<sup>45)</sup>。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CO<sub>2</sub>が蓄積し、血中のpHが酸性に傾くために補体活性化経路が亢進するという説<sup>46, 47)</sup>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<sup>45)</sup>で説明されている。

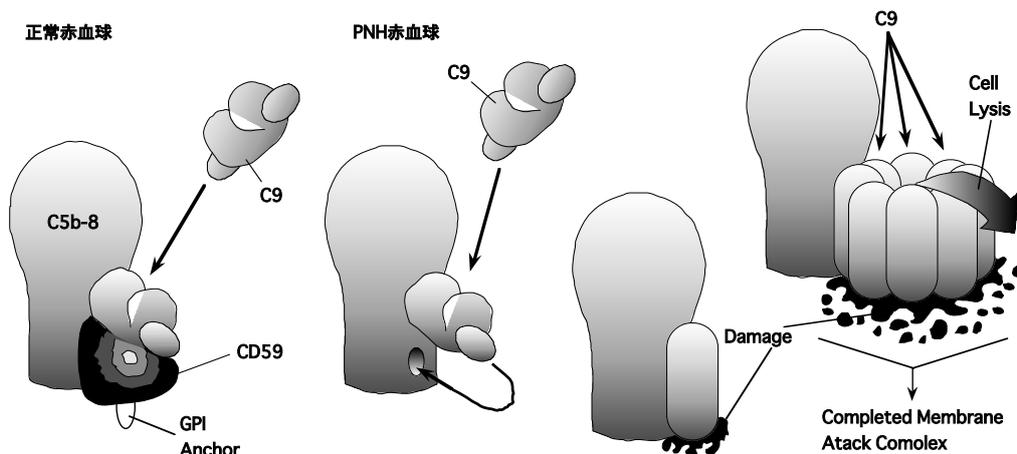


図 3. 補体溶血のメカニズム

## 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<sup>48, 49)</sup>、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<sup>50)</sup>、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<sup>51-53)</sup>、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<sup>1, 54, 55)</sup>。1999 年までに報告された各国の PNH147 例で、178 の *PIGA* 変異が同定されている (図 4)<sup>56)</sup>。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)。

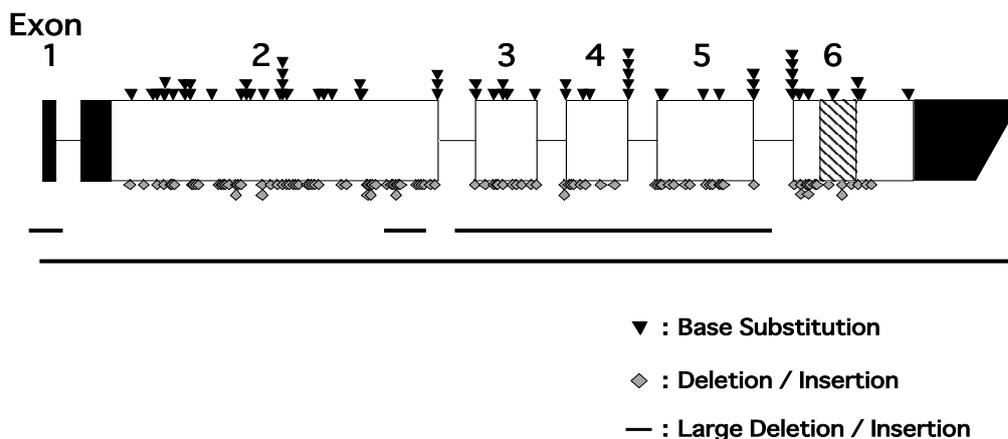


図 4. 各国の PNH 患者 147 例で同定された 178 の *PIGA* 遺伝子変異の分布<sup>56)</sup>

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<sup>56)</sup>

I. Type		II. Consequence		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				
<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>Total</b>	<b>144</b>

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<sup>57-59)</sup>。*PIGT* 遺伝子は、20 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<sup>59)</sup>。さらに、GPI アンカー生合成経路の中間のステップで働く *PIGB* 遺伝子と *PIGV* 遺伝子の変異による PNH (*PIGB*-PNH, *PIGV*-PNH) がそれぞれ 1 症例報告された。どちらもそれぞれの一方のアレルに生殖系列の変異があり、造血幹細胞において CN-LOH (copy number-neutral loss of heterozygosity) により両アレルの機能が失われて PNH クローンが生じた例である<sup>60, 61)</sup>。

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髄性多発神経炎 (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<sup>62-64)</sup>。

### 3) PNH クローン拡大機序

*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<sup>65-69)</sup>。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<sup>70)</sup>。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<sup>71-77)</sup>。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<sup>78)</sup>。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<sup>79, 80)</sup>、*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と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<sup>81)</sup> (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<sup>82)</sup>。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<sup>83)</sup>。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 (CsA) 療法に対し反応性であることを報告した<sup>84)</sup>。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<sup>85)</sup>。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<sup>86)</sup>。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<sup>87)</sup>、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<sup>88)</sup>。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<sup>89)</sup>。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ーシス耐性であると報告している<sup>90)</sup>。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 アンカー糖脂質を特異的に認識するインバリエント型 T 細胞受容体 V $\alpha$ 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<sup>91)</sup>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。

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 (*Wilms'tumor gene: WTI*) 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出した<sup>83)</sup>。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<sup>92)</sup>、Ware らは *human A1*, *hHR23B*, *Mcl-1*, *RhoA* 遺伝子をそれぞれ報告している<sup>93)</sup>。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<sup>94)</sup>。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<sup>95)</sup>。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<sup>96)</sup>、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<sup>97)</sup>。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<sup>98)</sup>。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ケンスを 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<sup>81)</sup>。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、PIGB-PNH、PIGV-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<sup>59-61)</sup>。PIGT-PNH 患者で体細胞変異によって欠損した染色体 20q の 18Mb 領域は、MPN で時に欠損する<sup>99)</sup> 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<sup>100)</sup>、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<sup>59)</sup>。PIGB-PNH においては 15 番染色体長腕に存在し、両アレルで欠損すればクローン造血を起こすことが知られている 70-kb 領域の欠失が *PIGB* 変異とシスに存在し、それが CN-LOH によって *PIGB* 変異と同時にホモになり PNH クローンが拡大すると推定される。PIGV-PNH においては 1 番染色体に *PIGV* の生殖系列変異があり、造血幹細胞において同じ 1 番染色体上の *MPL* 遺伝子に gain-of-function 体細胞変異が起こり、さらに両変異が CN-LOH によってホモ化したというメカニズムが推定されている。いずれにしても、GPI-AP の合成に必要な遺伝子とクローン拡大を起こす遺伝子変異が重なって PNH 発症に至ったと考えられる。

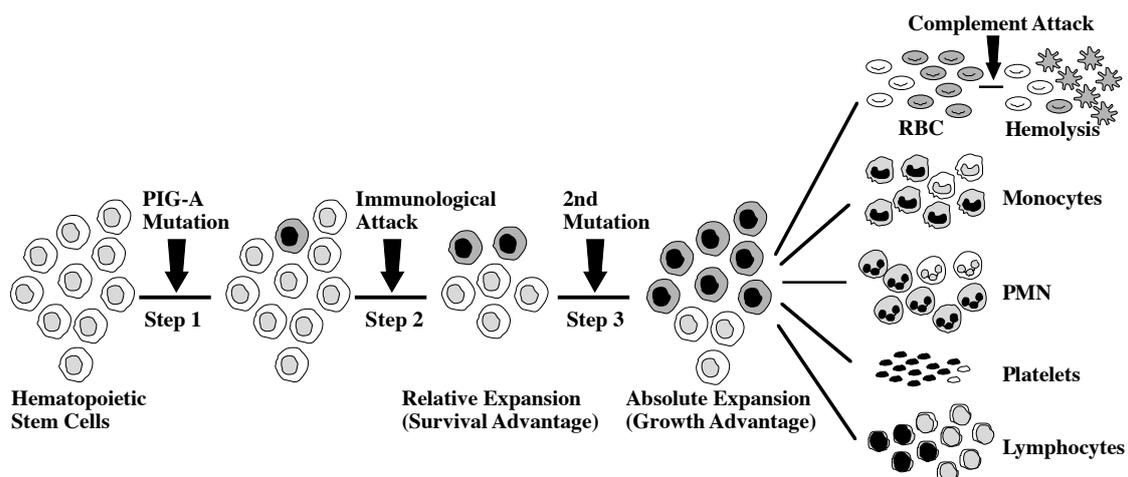


図 5. PNH クローンの拡大機序 - 多段階説

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<sup>7)</sup>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）。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、後方で 8.2g/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、患者自身に注意深い観察を依頼する必要がある。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 にはほぼ反映される。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<sup>101)</sup>。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、その評価にはヘモジデリン尿を証明することが有用である<sup>102)</sup>。慢性的な血管内溶血の結果、溶血性貧血に伴い胆石症を、また造血亢進に伴い葉酸欠乏を、さらには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。溶血発作が重積すると急性腎障害を引き起こすこともある。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ことが多いが、鉄欠乏性貧血を合併した場合、小球性を呈することもある。また PNH の黄疸は間接ビリルビン優位で、軽度から中等度のことが多い。

また PNH では、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）を捕縛することに起因し、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<sup>103)</sup>。慢性ないし急性の血管内溶血により NO が低下すると血管の平滑筋緊張異常に起因する肺高血圧症、慢性腎臓病、勃起不全、また、消化管の平滑筋緊張異常に伴う嚥下困難・嚥下痛、腹痛が出現する。さらに NO 低下による血管内皮細胞の機能障害は、血小板活性化や凝集能の亢進、局所血管の攣縮を引き起こし、血管内血栓症の発症にも関与することとなる。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やラブリズマブによる治療により、改善ないし予防されることが明らかとなっている<sup>14, 39, 104-106)</sup>。

### 2) 造血不全

#### (1) 一次性 (*de novo*) PNH

*de novo* の PNH には、発症時から血小板数が 15 万/ $\mu$ l 以上ある（造血不全のない）古典的 PNH と、血小板数が 15 万/ $\mu$ l 未満の骨髄不全型 PNH がある<sup>2)</sup>。後者の病態は、血管内溶血所見があることを除けば、AA と同じである<sup>107)</sup>。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<sup>108)</sup>。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<sup>109)</sup>。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<sup>110)</sup>。

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/ $\mu$ l 未満、血小板 2 万/ $\mu$ l 未満という AA 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。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。

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 CsA、輸血依存例に対しては ATG）を行うことが重要である<sup>107)</sup>。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<sup>111)</sup>。

## (2) 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。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<sup>112)</sup>。近年では、PNH タイプ血球増加のため、溶血を伴う *de novo* 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 novo*) と二次性 (AA-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。Kinoshita らが 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<sup>113)</sup>、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<sup>114-116)</sup>。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、1% 以上の PNH タイプ血球 (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<sup>117-119)</sup>、15-29% というものもある<sup>74, 76, 120)</sup>。0.01% 前後の PNH タイプ血球を正確に定量できる高感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<sup>121, 122)</sup>。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 8% であった<sup>122)</sup>。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)<sup>7)</sup>。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報告と一致するものであった。

## (3) 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。Nishimura 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は両国間で差がなかった (表 2)<sup>7)</sup>。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 Nishimura 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<sup>123)</sup>。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<sup>124)</sup>。

## 3) 異常造血 (MDS あるいは白血病への移行)

PNH の先行病変としての MDS は Nishimura 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<sup>125)</sup>。韓国でも MDS の先行は 6.3% と同等である<sup>126)</sup>。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<sup>11)</sup>。MDS における高感度 FCM による PNH クローンの存在の病型進行と OS に対する意義について、869 例を解析した Fattizzo らは、PNH クローン陽性例はクローンサイズに関わらず、陰性例に比較して IPSS の進行 (2.1% vs 6.9%)、白血病への移行 (6.8% vs 12.7%)、8 年 OS (73% vs 51%) のいずれも良好であったと報告されている<sup>127)</sup>。

PNH から白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<sup>128)</sup>。前述の Nishimura らの報告では日本で 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<sup>127)</sup>。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<sup>9)</sup>。国際 PNH レジストリの中間報告<sup>11)</sup>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。抗 C5 抗体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<sup>110)</sup>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。染色体異常の存在と白血病化に関して、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、彼らは 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ている<sup>110)</sup>。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%程度であった。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<sup>81)</sup>。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もあると考えられる。実際、PNH から白血病に移行した症例の白血病細胞が GPI-AP 陰性であることは稀で、多くは GPI-AP 陽性 (*PIG-A* 野生型) が認められる<sup>128)</sup>。

Sun と Babushok による総論では PNH から MDS/AML への移行頻度は再生不良性貧血よりも数倍低く、7~10 年の観察期間において 2.3%~6.4%であり、その理由として PNH 幹細胞に対する自己免疫攻撃による選択圧が、*PIG-A* 野生型の造血幹細胞に比較して低いことを推定している<sup>12)</sup>。興味深いことに、460 例の PNH を解析した de Latour の報告<sup>6)</sup>ではデータ不足の 30 例を除く 430 例を古典的 PNH113 例、再生不良性貧血/PNH 症候群 224 例と中間型 PNH93 例に分類し、3 群間で有意差はないものの AML/MDS の 10 年発生率は古典的 PNH で 3.8%、中間的 PNH で 3.7%であったのに対し、再生不良性貧血/PNH 症候群では 9.0%と高値であったとされている。

#### 4) 血栓症

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%)<sup>14)</sup>。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、血管内容血を反映する LDH の高値群でより血栓の合併比率が高い (図 6)<sup>11)</sup>。

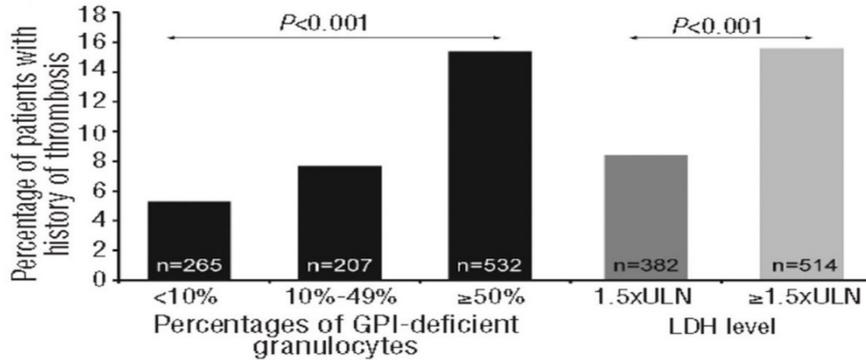


図 6. 血栓症の既往と顆粒球 PNH クローンサイズ、LDH との関係<sup>92)</sup>

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えない。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<sup>129)</sup>。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<sup>130)</sup>。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、その反面可溶性のウロキナーゼ・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<sup>131)</sup>。また、PNH を代表とする血管内容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<sup>11)</sup>。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<sup>14, 38, 132)</sup>。このことは、補体活性化とそれに伴う血管内容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

エクリズマブ導入前に実施された日米比較調査によれば、発症時に感染症を呈することは比較的低頻度（日本 3.4%、米国 13.6%）ながら、経過中に重症感染を発症することがあり（日本 9.1%、米国 18.2%）、主な死因となっている（日本 36.8%で 1 位、米国 36.8%で血栓症に次いで 2 位）<sup>125)</sup>。顆粒球や単球における GPI-AP (CD14<sup>133)</sup>、CD16<sup>134)</sup>、CD157<sup>135)</sup>など) 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<sup>136)</sup>。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<sup>137, 138)</sup>、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、毎年 の報告数は 20~50 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<sup>138)</sup>。

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、2021 年 10 月 1 日時点で世界中の約 70,678.8 人年のエクリズマブ曝露に対して 181 症例/273 件が報告され、その発生率は 100 人年あたり 0.26 と推定されている<sup>139)</sup>。237 件の報告のなかで菌血症・敗血症の記載が 120 件、髄膜炎・脳炎の記載が 47 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、181 症例の血清群の内訳をみると、B 群 (41、23%) > Y 群 (18、10%) > 分類不能 (14、8%) > C 群 (10、6%) > W 群 (8、4%) の順に多かった。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。その理由として、エクリズマブ治療中は補体介在性の溶菌が期待されないだけでなく、C5a 産生が抑制されることで貪食細胞のオプソニン食作用が減弱する可能性が指摘されている<sup>140)</sup>。

本邦では、少なくとも 4 例 (PNH2 例、aHUS2 例) のエクリズマブ治療患者が IMD を発症し、臨床経過の詳細がメーカーから開示されている<sup>139)</sup>。血清群は 4 価ワクチンが効かない B 群と本邦で最も多く検出される Y 群が、それぞれ 2 例ずつであった。4 例に共通するのは、年齢が 30 歳未満と若いこと、突然の 39°C 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 2 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 (CQ7 参照)。

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、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

### 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<sup>46)</sup>。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<sup>141)</sup>。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、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<sup>23)</sup>、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<sup>142)</sup>。

上述のように PNH タイプ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<sup>25, 26)</sup>、続いて CD59 の欠損も判明し<sup>143, 144)</sup>、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 タイプ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
<b>補体制御因子</b>	
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	All
Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL, CD59)	All
<b>酵素</b>	
Acetylcholinesterase (AchE)	E
Neutrophil alkaline phosphatase (NAP)	G
5'-ectonucleotidase (CD73)	L
ADP ribose hydrase (CD157, Ecto-enzyme)	Str, G, Mo
<b>レセプター</b>	
Fcγ receptor IIIB (CD16B)	G
Urokinase-type plasminogen activator receptor (UPAR, CD87)	G, Mo
Endotoxin binding protein receptor (CD14)	Mo, Ma
<b>接着因子</b>	
Lymphocyte function-associated antigen-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
<b>その他</b>	
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：骨髓幹細胞、Str：骨髓ストローマ)

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<sup>145, 146)</sup>。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<sup>147, 148)</sup>。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感度法を用いる必要がある<sup>121, 149-152)</sup>。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<sup>122)</sup>。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。

高感度法には、金沢大学と日本 PNH 研究会のフローサイトメトリー部会が確立した方法 (OPTIMA 法<sup>152)</sup>) と、国際臨床サイトメトリー学会が推奨する方法 (CLSI 法<sup>151)</sup>) の 2 種類がある。どちらの方法も通常 10 万個以上の血球を解析し、顆粒球マーカーとして抗 CD11b 抗体 (OPTIMA 法)、抗 CD15 抗体および抗 CD24 抗体 (CLSI 法)、赤血球マーカーとして抗グリコフォリン A 抗体 (抗 CD235a 抗体) を用い、OPTIMA 法では顆粒球に対してはさらに 7AAD を用いて死細胞を除外することにより、健常者における閾値を 0.01%未満にまで下げていることが特徴である。顆粒球の解析では、GPI-AP のアンカー部分と特異的に結合する遺伝子組換え蛍光標識エロリジン (fluorescent-labeled inactive toxinaerolysin: FLAER) が用いられる。

これら 2 つの方法により得られる結果は、強く相関することが、同一検体を両方法で検索し比較した Hosokawa らの報告によって示されている<sup>153)</sup>。ただし、CLSI 法では、0.01%未満の PNH タイプ顆粒球は健常者でも検出され得るため、閾値を 0.01%以上に設定している。一方、日本人健常者 40 例を CLSI 法で検索した Sakamoto らの報告では、健常者で 0.003%以上の PNH タイプ顆粒球を示した例は皆無であった<sup>154)</sup>。Hosokawa らの報告でも、CLSI 法で 0.003%~0.009%の PNH タイプ顆粒球を認めた例は、OPTIMA 法でも陽性 (≧0.003%) であった。したがって、CLSI 法で PNH タイプ顆粒球が 0.003%~0.009%であった場合、安易に陰性とはせず、その他の臨床所見から免疫病態の有無を判断する必要がある。

OPTIMA 法では、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%としている。ただし、採血から時間が経過した検体では、CD11b 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。

PNH タイプ血球の増加の有無を決定する場合、少なくとも顆粒球と赤血球の 2 系統は同時に調べる必要がある。顆粒球、赤血球のどちらか一方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れるので、再検の際に CD33 をリニエッジ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 に移行する AA-PNH 症候群は古くから知られており、そのために AA と PNH の間には密接な関係があることが示唆されてきた<sup>112)</sup>。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 タイプ血球を持っていることも判ってきた<sup>117, 118, 120)</sup>。Araten らは、血球系統のマーカー (顆粒球では CD11b、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

一法を確立し、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<sup>79)</sup>。PIGA 遺伝子変異の頻度が比較的高いエクソン 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 PIGA 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、Hu らによるその後の検討では、PNH タイプの異常血球は健常者の末梢血中にもごくわずかに存在するが、これらは正常造血幹細胞の増殖・分化の過程で発生した PIGA 変異造血前駆細胞由来であるため、一定の割合 (0.003%) 以上に増えることはなく、また短命であるとしている<sup>80)</sup>。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 PIGA 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考えられている<sup>122)</sup>。

実際に、0.001%レベルの微小 PNH タイプ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、AA 患者の 50%、RA または RCMD 患者の 20%に 0.003%以上の PNH タイプの血球が検出される<sup>121, 122)</sup>。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<sup>152)</sup>。このような PNH タイプ血球増加 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<sup>149)</sup>。また、PNH タイプ血球陽性の AA は陰性の AA に比べて ATG + CsA 療法の奏効率が有意に高く、長期予後も良好であることが示されている<sup>118, 127, 155-157)</sup>。

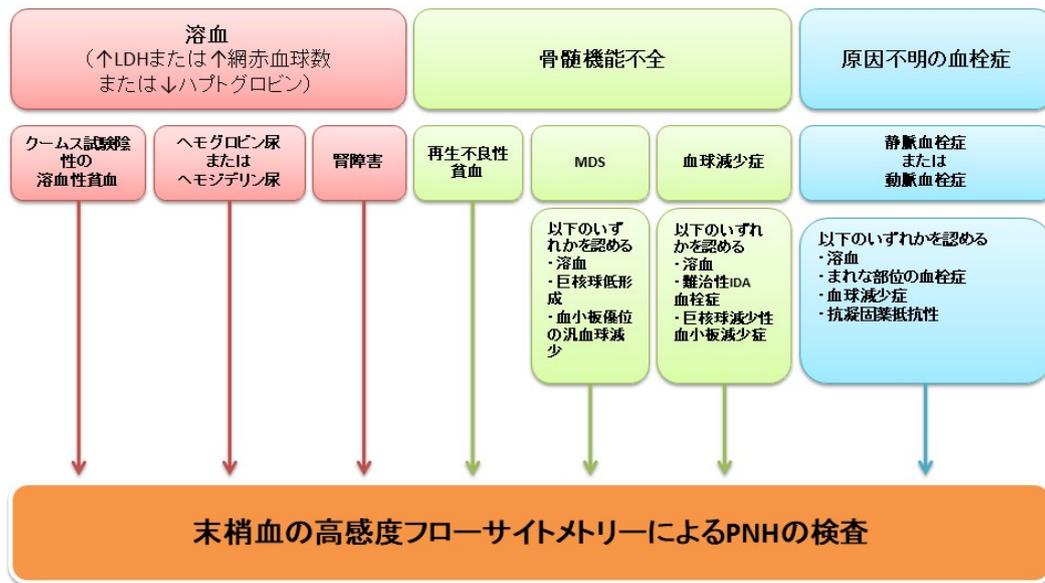
骨髄不全患者 75 例における PNH タイプ顆粒球の推移を長期間観察した Sugimori らの報告では、全体の約 15%で徐々に拡大 (このうち半数が溶血型 PNH に移行)、約 20%で徐々に減少・消失、残りの 6 割強の患者では 5 年以上に渡って PNH タイプ顆粒球の割合は不変であった<sup>122)</sup>。PNH タイプ顆粒球割合は免疫抑制療法に対する反応性とは無関係に推移し、また診断時から PNH タイプ血球陰性であった症例が経過中に陽性化する例は皆無であった。ある陽性患者の PNH タイプ顆粒球が増大・縮小・不変の何れのパターンを取るかは、診断後 1-2 年の推移をみることによって予想可能であった。

このように、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的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 PNH タイプ血球陰性患者において、移植を積極的に勧める根拠となる、③初回 ATG + CsA ± EPAG 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 に移行するリスクを予想できる、などの臨床的意義がある。

### 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 タイプ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 タイプ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 タイプ血球のスクリーニングを行う。骨髄不全患者における微小 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、脾静脈、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のが望ましい。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骨髄異形成症候群  
 ※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。

図 7. PNH スクリーニング

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)。

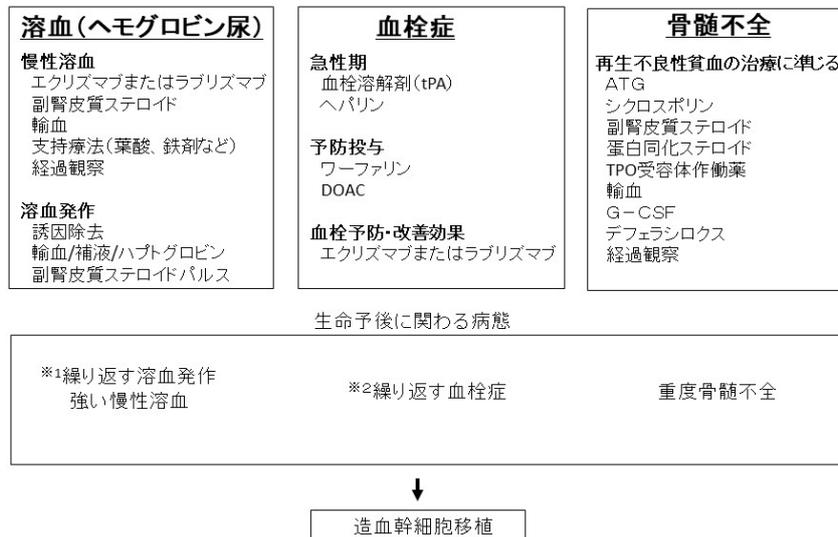


図 8. PNH の病態別治療方針

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、使用に当たっては十分に注意する必要がある。

※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) 抗補体療法

#### (a) 概要

本邦でPNHに対する使用が認められている抗補体薬は、終末補体経路を阻害する抗C5抗体製剤のエクリズマブ（ソリリス®）とラブリズマブ（ユルトミリス®）の2剤である。両者とも顕著な血管内溶血阻止作用により患者QOLの著しい改善が期待され、有害事象は頭痛（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るが、いずれも軽微である。その適応は、指定難病の認定基準にも用いられる「溶血に基づいた重症度分類」の中等症以上が対象となるが、特に重症例が良い適応であり、中等症は患者の状態に応じて限定的となる（CQ4参照）。薬剤選択に関しては、両者に薬理作用や臨床効果に違いがないことから、妊娠（CQ9参照）や手術（CQ10参照）など特殊な状況を除けば、投与間隔の違い（エクリズマブよりラブリズマブが4倍長い）を考慮して、いずれかを選択することになる（CQ5参照）。

抗補体療法中は髄膜炎菌をはじめとするナイセリア属細菌感染症のリスクが高まることから、治療を開始する少なくとも2週間以上前に4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ®筋注及びメンクアッドファイ®筋注）を接種する。これらのワクチンは、本邦でも発症例が確認されている血清群Bの髄膜炎菌には対応していないため注意が必要である。海外では血清群Bに対するワクチンが導入されているが、日本では未認可であり、一日も早い導入が望まれる。また、ワクチン接種にもかかわらず侵襲性髄膜炎菌感染症の発症例が報告されていることから、エクリズマブあるいはラブリズマブによる加療中は、髄膜炎菌感染症のリスク評価とリスク最小化のための対策が極めて重要であり、確実な診療体制の確保や、適切な予防・治療が推奨される（CQ7参照）。

抗補体薬はPNH治療を一変させたが、課題も残されている。まずエクリズマブ/ラブリズマブ不応例の存在である。日本人患者の約3~4%がC5遺伝子多型により抗体エピトープが変異することでエクリズマブ不応となる<sup>158)</sup>（CQ6参照）。一方、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C3bが蓄積することで、血管外溶血が顕性化する<sup>105, 159, 160)</sup>。近年、様々な補体成分を標的とした新規薬剤の開発が進んでおり、特に近位補体成分（C3、B因子、D因子）の阻害薬は、これら課題を解決する可能性があり、今後の進展が期待される<sup>161-163)</sup>。

#### (b) エクリズマブ

エクリズマブは、first-in-classの抗補体薬として開発された補体成分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。2002年の11例を対象としたパイロット試験以来、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TRIUMPH<sup>164)</sup>、97例を対象としたオープンラベルの第III相試験SHEPHERD<sup>165)</sup>、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<sup>166)</sup>）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の変化として図に示した。TRIUMPH試験では、プラセボ群と比較するとエクリズマブ投与群では実にLDHの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、遊離ヘ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<sup>167)</sup>。

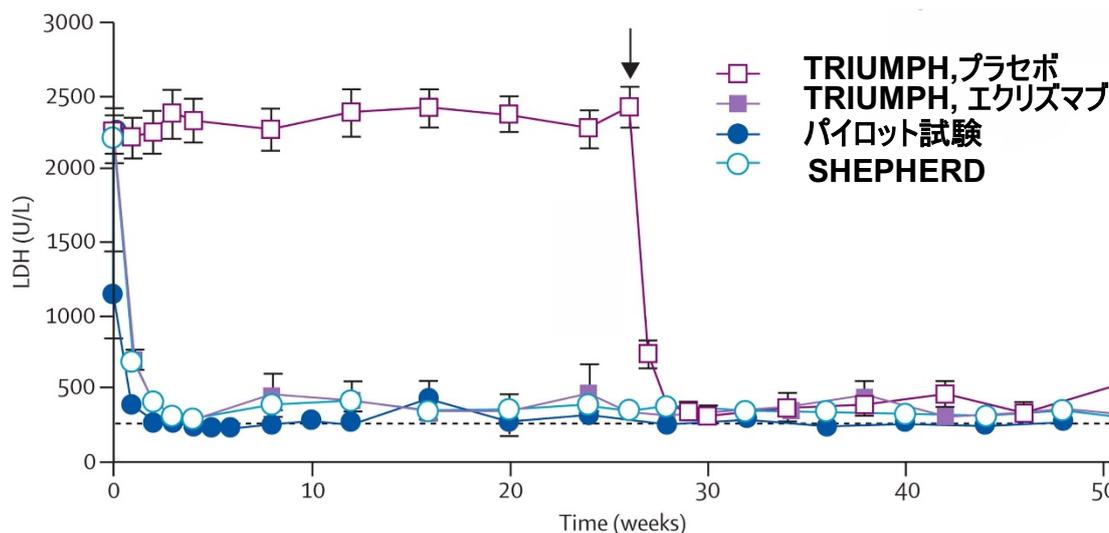


図9. エクリズマブによる血管内溶血 (LDH) 抑制効果

## (c) ラブリズマブ

ラブリズマブはエクリズマブの誘導体であり、補体C5を認識するエピトープは共通であるが、重鎖のアミノ酸置換により抗体の半減期を延長させている<sup>168)</sup>。エクリズマブは、血中でC5と結合すると免疫複合体として細胞内に取り込まれ、多くは抗体ごとリソソームで分解される。一方、ラブリズマブはエクリズマブの相補性決定領域およびFc領域のアミノ酸が2個ずつ置換されており、前者により初期エンドソーム内のpH6.0の酸性環境下で抗体とC5との解離が促進され、後者により胎児性Fc受容体 (neonatal Fc receptor: FcRn) との結合親和性が高まるため細胞内での分解を免れ、もとの抗体のまま細胞外へ放出され再利用 (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倍以上の半減期を有し、臨床的には8週毎という投与間隔の延長が可能となった。ラブリズマブの有効性や安全性に関しては、抗補体薬未投与のPNH患者を対象としたエクリズマブとの比較第III相試験 (301試験<sup>169)</sup>) や、エクリズマブ治療中のPNH患者を対象としたラブリズマブへの切替第III相試験 (302試験<sup>39)</sup>) によってエクリズマブと同等 (非劣性) であることが示されている。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<sup>170)</sup>。最近では、ラブリズマブの高濃度製剤も市販され、来院間隔の延長だけでなく、点滴時間の短縮も可能となり、一層の患者の治療負荷軽減に役立っている。

## (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<sup>172-174)</sup>。Issaragrisilらは、Rosseが提唱したプレドニゾロンの大量・隔日投与法<sup>172)</sup>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60mg/日の隔日投与を行った<sup>173)</sup>。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。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<sup>174)</sup>。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<sup>172)</sup>、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<sup>175)</sup>

副腎皮質ステロイドの大量投与（プレドニゾロン 30-60mg/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<sup>124)</sup>。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<sup>176)</sup>、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<sup>177)</sup>、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に対しては、赤血球輸血を行う。慢性期における赤血球輸血はトリガー値をHb値6-7g/dlとするが、貧血症状など自覚症状が強い場合は7g/dl以上でも輸血を行うことが推奨される（血液製剤の使用指針；平成29年版）。溶血発作が存在すると考えられる場合は積極的に輸血を考慮する。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<sup>178)</sup>。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<sup>179,180)</sup>、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<sup>172)</sup>。エクリズマブ治療により、赤血球輸血回数が減少または不要となる症例は多い。しかし、C5を阻害することで補体経路上流のC3が赤血球表面へ蓄積し血管外溶血が亢進することで輸血の必要性が持続することがある<sup>159,177)</sup>。PNHは血小板減少を伴うことも多い。基準は再生不良性貧血と同様であるが、出血傾向がある場合、または血小板数が5千/ $\mu$ l前後以下に低下する場合は血小板輸血が推奨される（血液製剤の使用指針；平成29年版）。

### (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。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<sup>181)</sup>。鉄剤投与によって一時的な貧血の改善を認めることが多いが、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ている<sup>182,183)</sup>。保険適用上、PNHに対する鉄剤投与は慎重投与となつてはいるが、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<sup>172)</sup>。静注鉄剤は急速に鉄が補充され、溶血発作のリスクが高まるので避ける<sup>184)</sup>。経口鉄剤の投与でも赤血球造血亢進が起こるので<sup>184)</sup>、経口鉄剤の投与は少量から開始し、たとえヘ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。鉄剤投与が重篤な溶血発作を起こす可能性が高いと判断されれば赤血球輸血を検討する。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<sup>2)</sup>。

#### (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<sup>185)</sup>。通常、成人では1回4,000単位を緩徐に点滴静注する。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<sup>186, 187)</sup>。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) 免疫抑制剤

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<sup>111)</sup>。ただし、重篤な溶血発作を起こすこともあるので<sup>188)</sup>、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。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。AA に対し、G-CSF を投与することで PNH への進展が増加することは観察されていない<sup>189)</sup>。ただし、長期投与がクローン進化・MDS への移行を誘発する可能性は否定できないので、漫然と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<sup>190)</sup>。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<sup>191)</sup>、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)

抗補体療法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。稀少疾患ゆえ、まとまった報告は少なく、PNH に対する移植適応・至適な移植法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。近年の主な治療成績の報告を、エクリズマブ未治療例 (表 9) およびエクリズマブ治療例 (表 10) に分けて示す。

過去の報告における PNH の主な移植理由は、溶血、繰り返す血栓塞栓症、造血不全、MDS/AML への進展であるが、このなかで溶血・血栓塞栓症に対しては、特に抗補体療法が有効であるため、現在これらが移植理由となる症例は極めて限定される。抗補体療法不応溶血の場合は C5 遺伝子多型などを検討し、新規薬剤の治験をまずは検討する。抗補体療法導入後も繰り返す血栓塞栓症例においては、移植も考慮されるが、抗補体療法導入以前の検討ではあるものの、血栓塞栓症の既往は、同種移植後の全生存率の低下と関連することが後方視的研究で示されているため<sup>192)</sup>、適応は慎重に検討する必要がある。また、造血不全に伴う重度の血球減少症の進行、およびそれに伴う合併症 (感染、出血など) が、免疫抑制薬などの他の治療によっても改善しない場合、移植が選択肢となる。抗補体療法

時代において、造血不全は最も多い移植理由である（表 10）。さらに、MDS/AML へのクローン進展が認められた症例においても、根治療法として移植は十分に選択肢となる。

前処置については、かつては骨髄破壊的前処置が大多数であったが、近年は骨髄非破壊的前処置による移植が主流となりつつあり<sup>193-197</sup>、ほとんどの症例で生着とPNH細胞の根絶が達成され、長期的な予後も良好であるため、妥当な選択肢である。

ドナー選択については、抗補体療法導入前のデータではあるが、EBMTの多数例の報告では、血縁ドナーと非血縁ドナーの全生存率は有意差がないことが示されている<sup>192</sup>。さらに近年は、移植技術の向上により、HLA半合致移植<sup>193, 194, 198, 199</sup>あるいは臍帯血移植<sup>196, 198</sup>の報告も出てきている。抗補体療法時代においてもHLA半合致ドナーからの良好な移植成績も報告されており<sup>193</sup>、HLA適合ドナーが得られない場合には選択肢となりうる。

抗補体療法の移植に及ぼす影響については、エクリズマブ投与歴のある患者に対する同種移植21例の後方視的検討において、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、エクリズマブは生着および移植後の経過に影響を及ぼさないことが示唆されている<sup>194</sup>。しかし、移植前後の具体的なエクリズマブ投与スケジュールに関するデータは限られており、今後のさらなる検討を要する。

結論として、抗補体療法の登場により、溶血・血栓塞栓症を理由とした移植の適応はより限定的となった。一方、難治性の造血不全合併例や、MDS/AMLへのクローン進展が認められた症例では、現在も移植は有力な選択肢である。HLA適合血縁ドナーがいない場合は、臍帯血やHLA半合致ドナーを含めた代替ドナーも検討される。移植前後のエクリズマブの投与方法は定められたものはないが、移植成績に悪い影響は及ぼさないことが示唆されている。

表 8. PNH に対する造血幹細胞移植成績（エクリズマブ未治療例）

著者、発行年	症例数	移植理由	ドナー（症例数）		前処置	観察期間 中央値（月）	主な死因	生存率
Peffault de Latour et al, 2012	211	造血不全(118), 溶血(64), 血栓症(47)	MRD	136	MAC(70), RIC(42), NMA(32)	61	感染(35), GVHD(18), 出血(12), 多臓器不全(7)	5yOS 68%
Cooper et al, 2018	48	造血不全(23), MDS/MPN/AML(9), 溶血(10), 血栓症(6)	MRD	19	MAC(21), RIC(25), None(2)	NA	感染(9), 出血(4)	5yOS 70%**
Liu et al, 2019	44	古典的(15), AA-PNH(29)*	MRD	15	MAC(29), NMA(15)	36	感染(2), GVHD(1), TMA(1)	3yOS 90.4%
Nakamura et al, 2020	42	NA	Related	28	MAC(7), RIC(32), Unknown(3)	79.5	感染症(4), 生着不全(3)	6yOS 74%
Markiewicz et al, 2020	78	古典的(27), AA-PNH51)*	MRD	19	MAC(5), RIC(73)	NA	感染症(3), 生着不全(2)	古典的: 3yOS 88.9%, AA/PNH 3yOS 85.1%
			MUD	49				
			MMUD	10				

\*移植時診断。

\*\*エクリズマブ治療例7例を含む（表2参照）

NA, not available; MRD, matched related donor; MMRD, mismatched related donor; MUD, matched unrelated donor; MMUD, mismatched unrelated donor; UCB, umbilical cord blood; MAC, myeloablative conditioning; RIC: reduced intensity conditioning regimen; NMA, nonmyeloablative.

表 9. PNH に対する造血幹細胞移植成績（エクリズマブ治療例）

著者 発行年	症例数	移植理由	ドナー（症例数）		前処置	観察期間 中央値（月）	生存例数	死因
Cooper et al, 2018	7	MDS(3), 造血不全(3), 溶血(1)	MRD	1	MAC(5), RIC(2)	27.6	1	
			MUD	3			3	
			MMUD	2			2	
			UCB	1			1	
DeZern et al, 2018	8	造血不全(8)	MUD	3	NMA(8)	37	3	
			Haplo	5			5	
Vallet et al, 2018	21	造血不全(11), 古典的(8), MDS(1), 血栓症(1)	MRD	10	NMA(19), MAC(2)	45	7	感染症(3), GVHD(2), MDS(1)
			MUD	6			4	
			MMUD	2			1	
			Syngenic	2			2	
			Haplo	1			1	
Mei et al, 2019	8	造血不全(8)	MRD	4	RIC(8)	36	2	感染症(2), MDS(1)
			MUD	4			3	

MRD, matched related donor; MUD, matched unrelated donor; MMUD, mismatched unrelated donor; UCB, umbilical cord blood; MAC, myeloablative conditioning; RIC: reduced intensity conditioning regimen; NMA, nonmyeloablative.

## (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、エクリズマブ治療に参加した 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<sup>14)</sup>。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（または低分子ヘパリン）による抗凝固療法とエクリズマブ投与が推奨される<sup>200)</sup>。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ゲンアクチベーター）を考慮する<sup>2, 201, 202)</sup>。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）<sup>203)</sup>。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。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<sup>204)</sup>や Moyo ら<sup>205)</sup>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性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<sup>203, 204)</sup>。また、低分子ヘ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、出血傾向に十分に注意を払ってなされて良い治療と考えられるが、これはエクリズマブ登場以前のエビデンスに基いたものである。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<sup>104)</sup>。

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、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、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 (Baltimore)* 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. *N Engl J Med* 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. Ikezoe T, Noji H, Ueda Y, Kanda Y, Okamoto S, Usuki K, Matsuda T, Akiyama H, Shimono A, Yonemura Y, Kawaguchi T, Chiba S, Kanakura Y, Nishimura JI, Ninomiya H, Obara N. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 2022; 115: 470-80.
20. Gull WP. A case of intermittent haematuria with remarks. *Guy's Hosp Rept* 1866; 12: 381-.
21. Strubing P. Paroxysmale haemoglobinurie. *Deutsche Med Wochenschrift* 1882; 8: 1-16.
22. Ham TH. Chronic Hemolytic Anemia with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 1937; 217: 915-7.
23. 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.
24. Hartmann RC, Jenkins DE, Jr., Arnold AB. Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1970; 35: 462-75.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Low MG, Saltiel AR. Structural and functional roles of glycosyl-phosphatidylinositol in membranes. *Science* 1988; 239: 268-75.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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. *N Engl J Med* 1990; 323: 1184-9.
36. 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.
37. 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.
38. 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. *N Engl J Med* 2004; 350: 552-9.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Gerber GF, Yuan X, Yu J, Cher BAY, Braunstein EM, Chaturvedi S, Brodsky RA. COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021; 137: 3670-3.
43. Cavallaro F, Pasquini MC, Giannotta JA, Cattina F, Barcellini W, Fattizzo B. Breakthrough haemolysis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after COVID-19 infection and COVID vaccination: what is worse? *Blood Transfus* 2022;20:437-40.

44. Kamura Y, Sakamoto T, Yokoyama Y, Nishikii H, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Obara N. Hemolysis induced by SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2022; 116: 55-9.
45. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol* 2003; 77: 113-20.
46. 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.
47. Crosby WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 1953; 8: 769-812.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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. *N Engl J Med* 1994; 330: 249-55.
56. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. *Am J Hematol* 1999; 62: 175-82.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q. *Blood Adv* 2020; 4: 5755-61.
61. Knaus A, Vergez F, Garcia C, Engels H, Hundertmark H, Ribes D, Largeaud L, Tavitian S, Payrastre B, Krawitz P, Faguer S, Ribes A. Occurrence of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in an essential thrombocythemia: a link between PIGV and MPL. *Haematologica* 2022; 107: 1989-93.
62. 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.
63. Hochsmann B, Dohna-Schwake C, Kyrieleis HA, Pannicke U, Schrezenmeier H. Targeted therapy with eculizumab for inherited CD59 deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370: 90-2.
64. Haliloglu G, Maluenda J, Sayinbatur B, Aumont C, Temucin C, Tavit 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.
65. 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.
66. 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. *J Clin Invest* 1997; 100: 1028-36.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 1967; 13: 236-51.
71. Schubert J, Vogt HG, Zielinska Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 83: 2323-8.
72. 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.
73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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. *Annals of internal medicine* 1999; 131: 401-8.

77. 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.

78. Inoue N, Kinoshita T. Pathogenesis of clonal dominance in PNH: growth advantage in PNH. Tokyo: Springer, 2017.

79. 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.

80. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood* 2005; 105: 3848-54.

81. 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.

82. Maciejewski JP, Follmann D, Nakamura R, Sauntharajah 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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. *Molecular genetics and metabolism* 2003; 78: 291-4.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Sugimori C, Padron E, Caceres G, Shain K, Sokol L, Zhang L, Tiu R, O'Keefe CL, Aftab 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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, Kiladjan 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.
101. 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.
102. Marchlafa E. Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Policlinico Sez Med* 1928; 35: 105-17.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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. *Pediatric blood & cancer* 2014; 61: 1903-4.
110. 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.
111. 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.
112. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 1967; 13: 236-51.
113. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2002; 75: 117-22.
114. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988; 69: 413-8.
115. de Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hovs 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). *Br J Haematol* 1989; 73: 121-6.
116. 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.
117. Schubert J, Vogt HG, Zielinska-Skowronek M, Freund M, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Schmidt RE. Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 83: 2323-8.

118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Nishimura JI, 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 (Baltimore)* 2004; 83: 193-207.
126. 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.
127. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, Yallop D, Kassam S, Large J, Gandhi S, Muus P, Manogaran C, Sanchez K, Consonni D, Barcellini W, Mufti GJ, Marsh JCW, Kulasekararaj AG. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia* 2021; 35: 3223-31.
128. Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma* 1999; 32: 401-26.
129. 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.
130. 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.
131. 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.

132. 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, Rigau deau 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.
133. Sundan A, Ryan L, Brinch L, Espevik T, Waage A. The involvement of CD14 in stimulation of TNF production from peripheral mononuclear cells isolated from PNH patients. *Scand J Immunol*. 1995;41(6):603-608.
134. Selvaraj P, Rosse WF, Silber R, Springer TA. The major Fc receptor in blood has a phosphatidylinositol anchor and is deficient in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature* 1988; 333: 565-7.
135. Ortolan E, Tibaldi EV, Ferranti B, Lavagno L, Garbarino G, Notaro R, Luzzatto L, Malavasi F, Funaro A. CD157 plays a pivotal role in neutrophil transendothelial migration. *Blood* 2006; 108: 4214-22.
136. 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.
137. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* 2020; 81: 483-98.
138. 国立感染症研究所. 侵襲性髄膜炎菌感染症 2013年4月～2017年10月. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 2018: 1-2.
139. アレクシオンファーマ合同株式会社. ソリリス®点滴静注 300mg の安全性情報-髄膜炎菌感染症. 2022.
140. Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood* 2017; 130: 891-9.
141. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1966; 275: 155-7.
142. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. *Am J Hematol* 1999; 62: 175-82.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.

149. 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.

150. 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.

151. 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 B Clin Cytom* 2010; 78: 211-30.

152. 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.

153. Hosokawa K, Ishiyama K, Ikemoto T, Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Nguyen MAT, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S. The clinical significance of PNH-phenotype cells accounting for < 0.01% of total granulocytes detected by the Clinical and Laboratory Standards Institute methods in patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 2021; 100: 1975-82.

154. Jun Sakamoto YN. Performance evaluation of the high sensitive PNH clone measurement in conformity with ICCS guidelines. *Cytometry Research* 2017; 27: 1-6.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. 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. *N Engl J Med* 2014; 370: 632-9.

159. 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.

160. 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.
161. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021; 384: 1028-37.
162. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, Huang M, Geffner M, Browett P. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106: 3188-97.
163. Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, Alashkar F, Benajiba L, Marotta S, Rozenberg I, Milojevic J, End P, Nidamarthy PK, Junge G, Peffault de Latour R. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021; 8: e344-e54.
164. 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. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-43.
165. 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.
166. 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.
167. Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura J, 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.
168. 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.
169. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong 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.
170. 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* 2021; 106: 230-7.
171. 日本血液学会. ソリリス使用時の注意・対応事項. *Journal* 2018.
172. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1982; 60: 20-3.

173. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1987; 25: 77-83.
174. 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.
175. 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.
176. Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2010; 363: 993-4.
177. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med* 2010; 363: 2270-2.
178. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 1989; 29: 681-5.
179. Sirchia G, Ferrone S, Mercuriali F. Leukocyte antigen-antibody reaction and lysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes. *Blood* 1970; 36: 334-6.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1970; 36: 559-65.
184. 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.
185. Alayash AI. Haptoglobin: old protein with new functions. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 493-8.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Ding SX, Chen T, Wang T, Liu CY, Lu WL, Fu R. The Risk of Clonal Evolution of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Acquired Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2018; 140: 141-5.
190. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 1989; 29: 681-5.
191. Harrington WJ, Sr., Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1997; 54: 149-54.

192. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, Willemze R, Terriou L, Tichelli A, Mohty M, de Guibert S, Marsh JC, Passweg J, Yves Mary J, Socié G. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97: 1666-73.
193. DeZern AE, Jones RJ, Brodsky RA. Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: e26-e30.
194. 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, Rohrlach PS, Ceballos P, Nguyen S, Poiré X, Guillermin G, Tabrizi R, Farhi J, Devillier R, Rubio MT, Socié G, de Latour RP. 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.
195. Mei M, Gupta R, O'Donnell M, Al Malki MM, Aldoss I, Ali H, Farol L, Snyder D, Forman SJ, Nakamura R, Khaled S. Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Eculizumab as Prophylaxis Against Hemolysis and Thrombosis for Patients with Hematologic Disorders Associated with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: e183-e5.
196. Nakamura Y, Takenaka K, Yamazaki H, Onishi Y, Ozawa Y, Ikegame K, Matsuoka KI, Toubai T, Ueda Y, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2021; 113: 122-7.
197. Markiewicz M, Drozd-Sokolowska J, Biecek P, Dzierzak-Mietla M, Boguradzki P, Staniak M, Piatkowska-Jakubas B, Piekarska A, Tormanowska M, Halaburda K, Ussowicz M, Waszczuk-Gajda A, Basak G, Bołkun L, Rybka J, Sadius-Wojciechowska M, Giebel S, Szmigielska-Kaplon A, Mendek-Czajkowska E, Warzybok K, Burdacki A, Dwilewicz-Trojaczek J. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1833-9.
198. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA, Gooley TA, Storb R, Scott BL. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1331-9.
199. Liu L, Liu S, Zhang Y, Zhou H, Wang Q, Tian H, Chen F, Qiu H, Tang X, Han Y, Fu C, Jin Z, Chen S, Sun A, Miao M, Wu D. Excellent Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1544-9.
200. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121: 4985-96; quiz 5105.
201. 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.
202. 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.
203. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102: 3587-91.

204. 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.
205. 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.

## 10. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 Clinical Questions

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の診断は、溶血性貧血所見やヘモグロビン尿、明らかな原因不明の血栓症、骨髄機能不全を認めれば、PNHを疑いフローサイトメトリー検査を行う（CQ-1）。PNHタイプ赤血球(II型+III型)が1%以上、かつ血清LDH値が正常上限の1.5倍以上認めれば、臨床的PNHと診断される（CQ-2）。

PNHの治療は、溶血に対する治療と、骨髄不全に対する治療に大別される。後者に対しては、概ね再生不良性貧血の治療方針に準ずる。前者に対しては、溶血所見に基づいた重症度に準じて行われるが、支持療法（CQ-3）、一般的に中等症以上が対象となる抗補体療法（CQ-4）、根治療法としての造血幹細胞移植（CQ-8）について示した。抗補体療法については、EculizumabとRavulizumabの使い分け（CQ-5）、治療効果の判定（CQ-6）、注意すべき感染症とそのリスク軽減（CQ-7）について解説した。

最後に、PNHの妊娠管理（CQ-9）と、周術期管理（CQ-10）について、注意点と対策について言及した。

### 推奨のレベル

カテゴリー1：高レベルのエビデンス（例：ランダム化比較試験）に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない（ただし大きな意見の不一致もない）

カテゴリー3いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。

カテゴリー4：無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、行わないよう進められるコンセンサスが存在する。

### エビデンスレベル

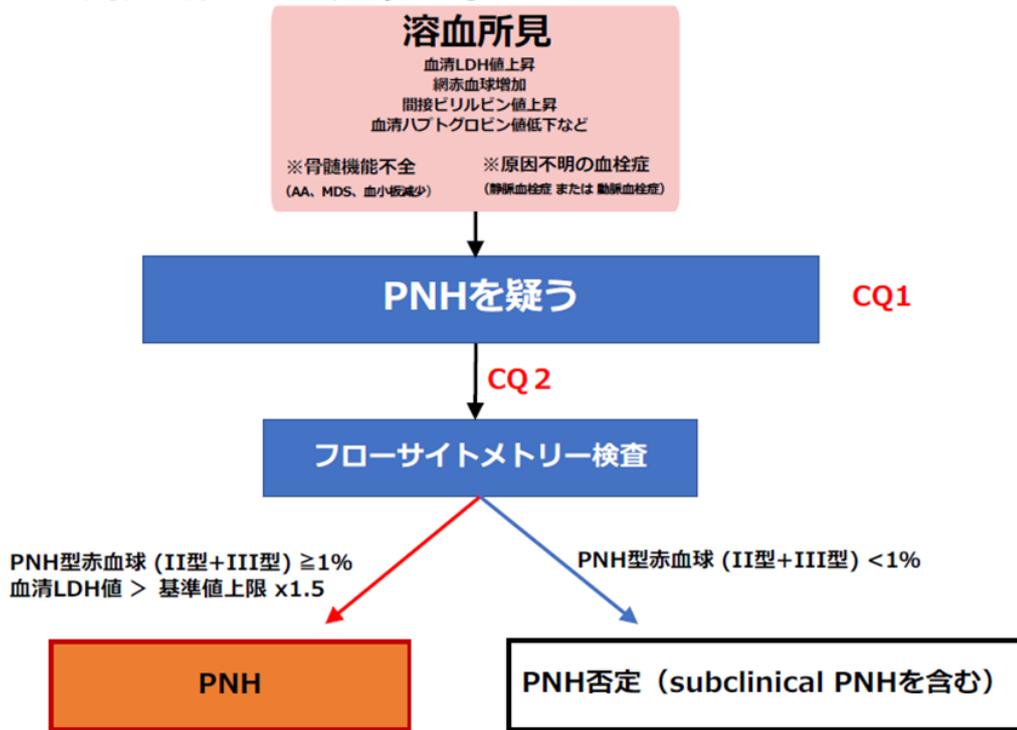
#### 研究デザインの質

1. ランダム化比較試験
  - i ダブルブラインド
  - ii ブラインドなし
2. ランダム化されていない前方視的比較試験
3. 症例集積研究
  - i ポピュレーションベースの継続的症例集団
  - ii ポピュレーションベースではない継続的症例集団
  - iii 継続的ではない症例集団

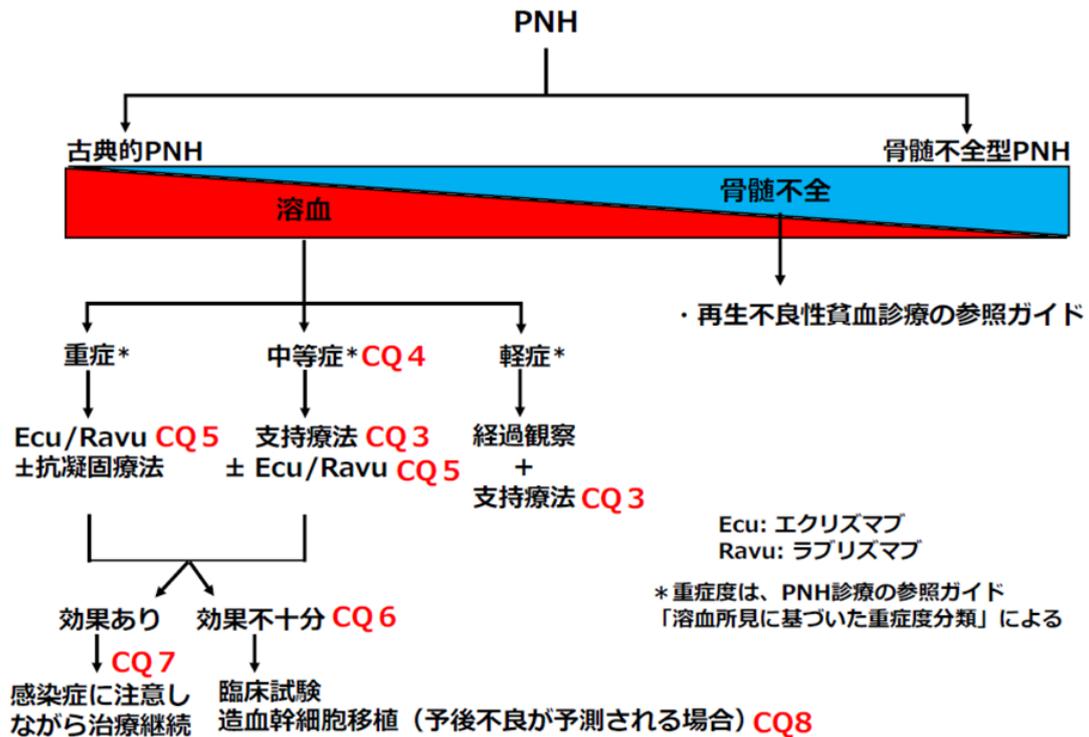
#### 研究エンドポイントの質

- A. 全生存
- B. Cause-specific survival
- C. 質の高い QOL 研究
- D. 間接的なエンドポイント
  - i 無イベント生存割合または期間（event-free survival：EFS）
  - ii 無病生存割合または期間（disease-free survival：DFS）
  - iii 無増悪生存割合または期間（progression-free survival：PFS）
  - iv 治療反応割合（tumor response rate）など

## PNHの診断フローチャート

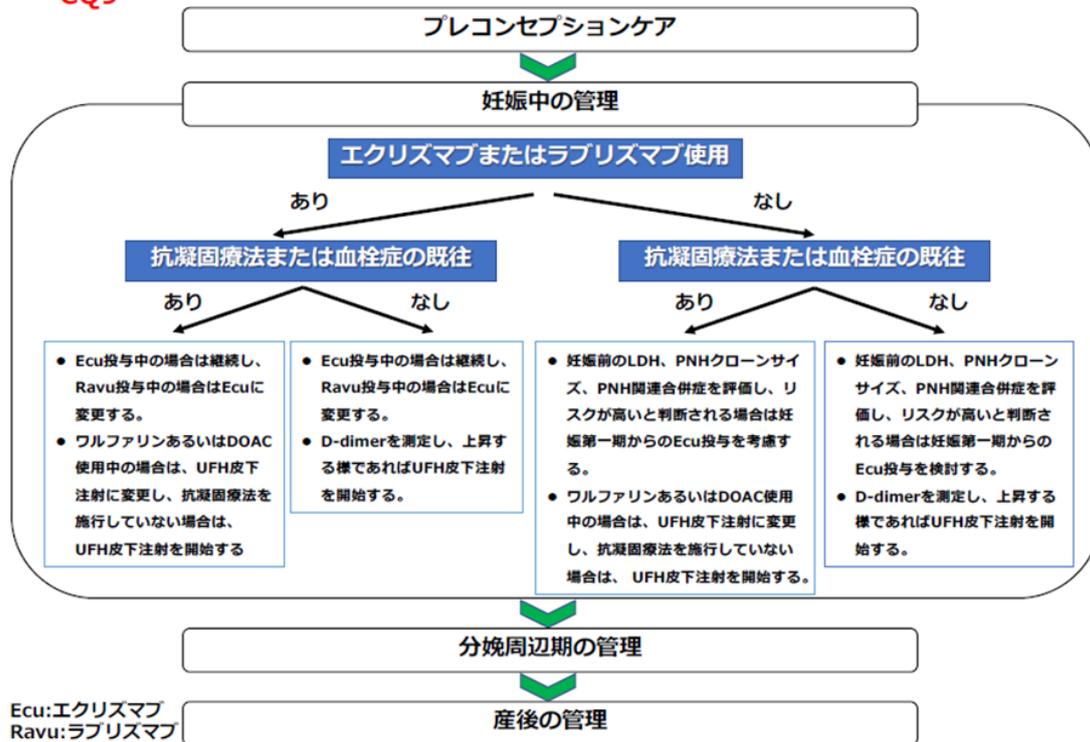


## PNHの治療フローチャート



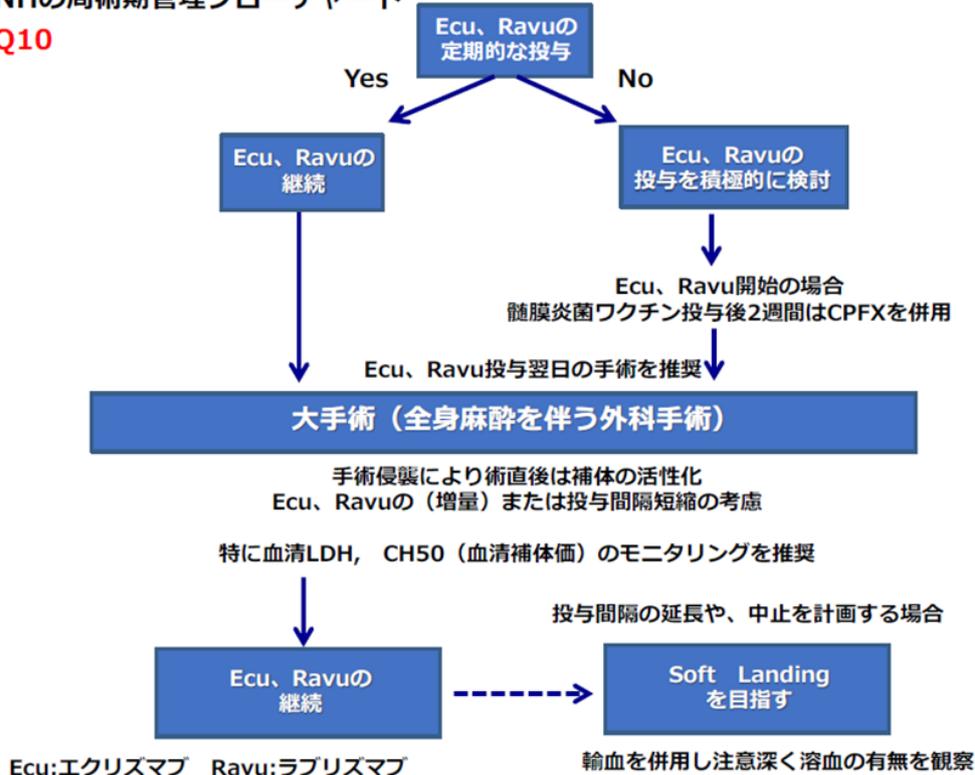
### PNHの妊娠フローチャート

CQ9



### PNHの周術期管理フローチャート

CQ10



CQ1 どのような患者でPNHを疑うか？

**推奨グレード カテゴリー 2A**

**溶血性貧血やヘモグロビン尿、明らかな原因不明の血栓症、骨髄機能不全を認めればPNHを疑う。**

[解説]

PNHは、①血管内溶血とヘモグロビン尿、②血栓症、③造血不全を3大徴候とする後天性血管内溶血に分類される<sup>1-3)</sup>。本法における溶血性貧血患者の病型比率（平成10年度疫学調査）を見ると、広義のAIHA（CAD、PCHを含む）が52.1%、PNHが24.9%、HSを中心とした先天性溶血性貧血が16.6%であり、この3疾患で90%以上を占めるので<sup>4)</sup>、溶血性貧血がひとたび疑われれば、まずこの3疾患を念頭に鑑別する必要がある。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<sup>5-7)</sup>。さらに、ヘモグロビン尿、明らかな原因不明の血栓症、AA、低リスクMDSや何らかの血球減少を伴う骨髄機能不全を認めれば、PNHを疑いフローサイトメトリー検査を行う必要がある。なお、ヘモグロビン尿は、血尿とは異なり注意が必要である。

[参考文献]

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-8.
2. 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.
3. 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. (Baltimore)* 2004;83:193-207.
4. 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).
5. 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.
6. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028.
7. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124:2804-11.

## CQ2 PNH の診断に必要な検査は何か？

### 推奨グレード カテゴリー 2A

**フローサイトメトリー検査を用いた GPI アンカー型タンパク質の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量が必須であり、PNH タイプ赤血球(II 型+III 型)が 1%以上、かつ血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上で臨床的 PNH と診断される。**

#### [解説]

PNH の確定診断法としては、GPI アンカー型タンパク質の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量が必須であり、臨床的 PNH の診断基準は、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 倍以上とされる。古典的には、PNH タイプ赤血球（補体感受性赤血球）の検出に、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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。いずれも、5-10%以上の溶血で陽性と判定する。現在では、GPI アンカー型タンパク質の欠損血球の検出には、フローサイトメトリー法を用いる<sup>3)</sup>。検出抗体としては、DAF（CD55）と CD59 が全血球に発現していることから汎用されるが、それぞれの遺伝的欠損症が報告されているので<sup>4,5)</sup>、複数の抗体で確認することが重要である。診断にあたっては、PNH タイプ赤血球の定量が必須であるが、赤血球は溶血や輸血の影響を受けるので、経過観察においてクローン拡大の程度を判断するには PNH タイプ顆粒球を測定することが有用である。令和 2 年度の診療報酬改定に伴い、PNH の鑑別診断のための、2 種類のモノクローナル抗体を用いた赤血球・好中球表面抗原検査が保険収載されるようになった。Fluorescent-labeled inactive toxin aerolysin (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。FLAER はグリコフォリンに結合するため、PNH タイプ赤血球は陽性と判定され、赤血球の解析には使えないが、検出感度が特段に向上するので、0.01%以上の検出感度が求められる高感度法に用いられる<sup>6)</sup>。高感度法は、AA や低リスク MDS などの骨髄不全疾患における微小 PNH 血球の検出に有用とされるが、PNH の診断にあたっては通常法で十分である。

#### [参考文献]

1. 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.
2. Hartmann RC, Jenkins DE. The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1966;275:155-7.
3. 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.
4. 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.
5. 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. *N Engl J Med* 1990;323:1184-9.
6. 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.

CQ3 支持療法としては何が勧められるか？

**推奨グレード カテゴリー 2A**

高度貧血に対しては濃厚赤血球輸血を行う。洗浄赤血球を用いる必要はない。

**推奨グレード カテゴリー 2A**

鉄の喪失により、鉄欠乏になりやすいが、抗補体療法による治療が行われていない場合、鉄剤投与時によって溶血が亢進するので注意が必要である。

**推奨グレード カテゴリー 4**

慢性溶血に対する長期の副腎皮質ステロイドの投与は推奨されない。

[解説]

PNHに対する支持療法には輸血、鉄や葉酸の補充、副腎皮質ステロイド、ハプトグロビン投与などが行われる。

(1) 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、赤血球輸血を行う。かつては、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が、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<sup>1)</sup>。エクリズマブによる治療により、多くの症例は輸血回数が減少または不要となるが、C3の蓄積による血管外溶血が亢進することにより、赤血球輸血の必要性が持続することがある<sup>2,3)</sup>。血小板減少があれば他の造血不全と同様に、血小板輸血を行う。

(2) 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。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<sup>4)</sup>。鉄剤の投与によって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ており、PNHに対する鉄剤投与は慎重になされるべきである<sup>5)</sup>。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経口鉄剤の投与を少量から開始し、たとえヘ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<sup>6)</sup>。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。

(3) 副腎皮質ステロイド

エクリズマブが登場する以前には副腎皮質ステロイドが血管内溶血の抑制に有効であるとの報告は散見されたが、十分な効果を得るには高容量(20-60mg)の投与が必要とされ、長期投与に伴う副作用を考慮すると、抗補体療法が使用可能な現在では慢性溶血の抑制としての投与は推奨されない<sup>7)</sup>。副腎皮質ステロイドの短期大量投与(プレドニゾロン40-60 mg/日)は溶血発作に対し、有効であるとする報告はあり、検討してもよいが、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、投与の際には十分な注意を払うべきである<sup>7)</sup>。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症例報告があるが、無効であったという報告もあり、評価は確立しておらず、推奨しない<sup>3,8)</sup>。

(4) ハプトグロビン

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<sup>9)</sup>。抗補体薬が使用可能な現在は、使用する機会は少ないと考えられる。

[参考文献]

1. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 1989;29:681-5. (3 iii)

2. 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. (3 iii)
3. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med* 2010;363:2270-2. (3 iii)
4. 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. (3i)
5. Rosse WF Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 1982;60 :20-23. (Review)
6. 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. (3 iii)
7. 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. (3i)
8. Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2010;363:993-4. (3 iii)
9. 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. (3 iii)

CQ4 中等症で抗補体療法が検討されるのはどのような場合か？

**推奨グレード カテゴリー 2B**

**中等症でも臨床症状を伴う場合や腎障害がある場合は積極的に治療を考慮してよい。**

[解説]

抗補体療法をいつ開始するかについて明確な基準はないが、一般的に溶血に対して定期的に輸血を必要とする患者、血栓症やその既往がある患者、腎障害のある患者など、重症に分類される患者がその適応となる。

血清 LDH 値が正常上限の3～5倍程度になる中等度の溶血を認める患者や、年に1～2回の溶血発作を認める患者が中等症に分類される。また、溶血に伴う急性腎障害や慢性腎障害の stage の進行を認める患者や、平滑筋調節障害による胸腹部痛や嚥下困難などの症状を伴う患者も従来は中等症に分類されてきた。エクリズマブの長期市販後調査結果から、治療開始時の estimated glomerular filtration rate (eGFR) が 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者ではそれ以上の患者より貧血の改善が劣ることが明らかとなった<sup>1)</sup>。したがって、中等症であっても溶血に伴う腎障害のある患者では stage が進行する前に抗補体療法を開始するべきと考える。また、二重盲検臨床第III試験で、エクリズマブは平滑筋攣縮関連の臨床症状を改善することも示されているためこれらの症状のある中等症患者も治療の対象としてよい<sup>2)</sup>。

[参考文献]

1. Ikezoe T, Noji H, Ueda Y, Kanda Y, Okamoto S, Usuki K, et al. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol.* 2022;115: 470-80.
2. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.

CQ5 抗補体療法を行う場合 Eculizumab と Ravulizumab はどちらが勧められるか？

**推奨グレード カテゴリー 1**

**抗補体療法を初めて導入する場合は、投与間隔の違いを考慮して eculizumab もしくは ravulizumab のいずれかを選択する**

**推奨グレード カテゴリー 2A**

**eculizumab 治療中に不十分な C5 阻害によるブレイクスルー溶血を認める場合は ravulizumab への変更が推奨される**

[解説]

Ravulizumab は、eculizumab のアミノ酸改変により生体内での抗体リサイクリング効率を高めた長期作用の抗補体 C5 モノクローナル抗体製剤として 2019 年に上市され、eculizumab(q2w)より 4 倍長い投与間隔 (q8w)ですむのが特徴である。両薬剤の薬理作用 (終末補体阻害) に違いが無いことから、ravulizumab の有効性や安全性に関して eculizumab に対する非劣性を証明する目的で、抗補体薬未投与の成人 PNH 患者を対象とした非盲検無作為化第 III 相試験(301 試験、n=246)が実施された<sup>1)</sup>。この試験では、病状(輸血回数や LHD レベル)に応じて患者を 6 グループに層別化し、ravulizumab と eculizumab を 1:1 に割り付けたところ、治療開始後 26 週までに全ての評価項目で ravulizumab の非劣性が示された (主要評価項目: 輸血回避達成率 73.6% vs 66.1%; LDH 正常化達成率 53.6% vs 49.4%; 主要副次評価項目: ベースラインからの LDH 変化率 -76.8% vs -76%; FACIT-fatigue スコアの変化 7.07 vs 6.40; ブレイクスルー溶血(breakthrough hemolysis: BTH)の頻度 4.0% vs 10.7%; Hb 濃度の安定化達成率 68.0% vs 64.5%)。また両薬剤の安全性プロファイルに差は認めず、髄膜炎菌感染症も発生しなかった。このような結果は、日本人のサブ解析<sup>2)</sup>や同薬の延長試験(52 週)<sup>3)</sup>でも確認された。以上より、抗補体療法を初めて導入する場合は、有効性および安全性から eculizumab もしくは ravulizumab のどちらでも選択可能と考えられ、実臨床では、患者の治療負荷(来院頻度)や、妊娠(CQ9 参照)や手術(CQ10 参照)など特殊な状況を考慮して選択することになる。ラブリズマブは患者体重に応じて 3 段階の投与量が設定されているのに対して、エクリズマブは体重によらず固定用量となっている。従って、高体重の患者では、エクリズマブの投与量不足による BTH 発生の可能性があることから、ラブリズマブの方がより安定した治療効果が期待できると思われる。

すでに eculizumab で治療中の PNH 患者は、その長期有効性・安全性が確立していることから<sup>4, 5)</sup>、治療経過が良好である限り ravulizumab に変更する必然性は認められない。しかし、eculizumab 治療中の成人 PNH 患者を ravulizumab へ切り替える非盲検無作為化第 III 相試験(302 試験)において、301 試験と同様に有効性や安全性に関して ravulizumab の eculizumab に対する非劣性が示されたことから<sup>6)</sup>、患者の治療負荷軽減のために薬剤を変更することは可能である。特に eculizumab 治療患者の 11~27%で経験されるとされる BTH を認めた場合は、ravulizumab が eculizumab に比べて free C5 濃度を安定してより低く抑えることで BTH 発生を抑制できる可能性があることから<sup>7)</sup>、eculizumab から ravulizumab への切り替えが推奨される。

[参考文献]

1. Lee J W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019 133(6):530-9. (1iiDiv)
2. Ishiyama K, et al. Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Hematol* 2020 112(4):466-76. (1iiDiv)
3. Schrezenmeier H, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol* 2020 11:2040620720966137.(1iiDiv)

4. Kelly R J, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011 117(25):6786-92. (3iA)
5. Ikezoe T, et al. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 2022 115(4):470-80. (3iDiv)
6. Kulasekararaj A G, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019 133(6):540-9. (1iiDiv)
7. Brodsky R A, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021 106(1):230-7. (1iiDiv)

CQ6 Eculizumab/Ravulizumab が効果不十分とはどういう場合か？

**推奨グレード カテゴリー 2A**

**血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以下 (LDH  $\leq$  1.5 X ULN) に低減しない患者**

**推奨グレード カテゴリー 2A**

**輸血依存から脱却できない患者**

[解説]

エクリズマブ/ラブリズマブは、PNH における血管内溶血に対する治療薬として開発された<sup>1)</sup>。LDH 値の上昇は血管内溶血のバイオマーカーであり、PNH の効果的なマネージメントには LDH 値のモニタリングと低減が不可欠である。血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍より大きい (LDH > 1.5 X ULN) 患者では、血栓症や死亡のリスクが高い<sup>2)</sup>。別の言い方をすれば、LDH > 1.5 X ULN の患者は、血栓症を発症した患者の 96% を占める。すなわち、PNH 患者のマネージメントにおける第一の目標は、LDH < 1.5 X ULN を達成することであると言える。エクリズマブ治療中に血清 LDH 値が著しく高いままの奏効不良例が日本人患者の 3-4% に見出されている<sup>3)</sup>。これは、シングルミスセンス C5 ヘテロ接合型変異 (c.2654G→A) による p.Arg885His 多型と報告されている。ラブリズマブは、エクリズマブと同じ C5 結合エピトープを有するので、エクリズマブに対する奏効不良例はラブリズマブに対しても奏効不良である。

Hb に基づく治療効果判定基準も提唱されているが<sup>4)</sup>、Hb の低下は、呼吸困難や疲労といった症状を引き起こすことがあるが、生命を脅かすことはほとんどない。補体抑制による血管内溶血の制御という第一目標が達成された後も、症候性貧血が残存すれば、これを調査鑑別し、必要に応じて治療する必要がある。エクリズマブ/ラブリズマブは、骨髄不全に対して効果を示さないので、基礎にある骨髄不全の治療は別途、検討する必要がある。また、エクリズマブ/ラブリズマブ治療後、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<sup>5)</sup>。エクリズマブ/ラブリズマブ治療下における血管外溶血は、過去 15 年以上にわたって支持的に管理され、生存率は健常人とほぼ変わらない状況まで改善した<sup>6)</sup>。

[参考文献]

1. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007; 25:1256-64.
2. 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. (3 iii)
3. 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. *N Engl J Med.* 2014;370:632-9. (3 iii)
4. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol.* 2022;196:288-303.
5. 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.

6. 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. (3 iii)

CQ7 抗補体療法で注意すべき感染症とそのリスク軽減はどうすれば良いか？

### 推奨グレード カテゴリー2A

**抗補体療法では髄膜炎菌などナイセリア属菌の感染症リスクが高まるため、4価髄膜炎菌ワクチン接種を含めたリスク軽減対策が必要である。**

#### [解説]

抗補体療法により終末補体経路を阻害することで髄膜炎菌をはじめとするナイセリア属菌の感染リスクが高まる。eculizumabの製造販売後安全性情報によれば、全世界で2007~2016年の10年間における累積曝露28,518人年に対して、76例の髄膜炎菌感染症が報告され(0.25/100人年)、そのうち死亡は8例であった(0.03/100人年)<sup>1)</sup>。さらに2021年10月まで症例が追加集積されたが(累積曝露70,678.8人年)、髄膜炎菌感染症の発生頻度に大きな変化は認められなかった(181例/273件、0.26/100人年)<sup>2)</sup>。一方、ナイセリア属菌には淋菌や多数の常在菌が含まれているが、髄膜炎菌ほど病原性が高くないことから、これまで抗補体療法中のハイリスク患者であっても、あまり注目されず合併頻度は不明である。しかし、eculizumab治療中に淋菌による菌血症(播種性淋菌感染症)を発症したり<sup>3)</sup>、常在菌である *Neisseria cinerea*、*N. mucosa*、*N. subflava* による日和見感染(菌血症や敗血症)を発症するなど<sup>4)</sup>、髄膜炎菌以外のナイセリア属菌でも重症化する可能性があるため注意が必要である。

抗補体療法では髄膜炎菌感染のリスクを最小化するための対策が、抗補体薬を製造販売する製薬企業、治療を行う医療者、そして治療を受ける患者それぞれに求められている。製薬企業は、当局の指示により医薬品リスク管理計画を策定し様々なリスク最小化活動に取り組んでおり、診療で役に立つ医療者や患者向けの資材(適正使用ガイドや患者安全性カードなど)を提供している。医療者は、これら資材を用いた患者への教育・啓発に加えて、確実に早期診断や治療が開始できるような施設内の診療体制を確保する必要がある。特に、髄膜炎菌感染症は発熱など非特異的症候で発症するため<sup>5)</sup>、しばしばインフルエンザやCOVID-19と鑑別が困難であり、救急外来などで主治医以外が対応しても抗菌薬開始が遅れないような仕組みを整えるべきである。一方、患者に対しては、まず確実な髄膜炎菌ワクチン接種による感染予防が求められるが、本邦で承認された4価結合型ワクチンがカバーできる血清群はA、C、Y、W群のみであり、日本ではY群に続いて発生頻度が高いB群に対して免疫を獲得できないことに留意する必要がある<sup>6)</sup>。従って、患者はワクチンを過信せず、発熱など髄膜炎菌感染症を疑う症状を自覚したら、速やかに受診することがリスク低減につながることを十分理解する必要がある。さらに、いつもと異なる医療機関を救急で受診することも想定されるが、このような場合は患者安全性カードの提示がリスク回避に極めて効果的であることを自覚する必要がある。

このような抗補体療法における髄膜炎菌感染症のリスク最小化に関する基本的な考え方にに基づき、2018年には日本血液学会から具体的な対策が示されており<sup>7)</sup>、その骨子を一部修正して下表にまとめた。

**表. 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**

<p>確実な診療体制の確保</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・受診時に保険証とともに患者安全性カードを提示（患者安全性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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
<p>予防・治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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髄膜炎菌ワクチンの2回接種を検討する。</li> <li>・ワクチン接種から抗補体療法まで2週間以上の間隔が得られない場合は抗菌薬の予防的投与を検討する。</li> <li>・キノロン系抗菌薬を手持ちとして、発熱時に早期の受診が困難な場合は、まず内服してもらい、その後に必ず受診していただく。</li> <li>・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。</li> <li>・サージカルマスクなどによる飛沫感染対策を実施する。</li> </ul>

[参考文献]

1. Socie G, Caby-Tosi M P, Marantz J L, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol 185(2):297-310, 2019.
2. アレクシオンファーマ合同会社. ソリリス®点滴静注 300mg の安全性情報-髄膜炎菌感染症-. [https://ultomiris.jp/-/media/ultomiris\\_ajp/document/sol\\_\\_20227pdf](https://ultomiris.jp/-/media/ultomiris_ajp/document/sol__20227pdf) 2022. (2022年8月19日最終アクセス).
3. Crew P E, Abara W E, McCulley L, et al. Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series. Clin Infect Dis 69(4):596-600, 2019.
4. Crew P E, McNamara L, Waldron P E, et al. Unusual Neisseria species as a cause of infection in patients taking eculizumab. J Infect 78(2):113-118, 2019.
5. Thompson M J, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 367(9508):397-403, 2006.
6. 国立感染症研究所. 侵襲性髄膜炎菌感染症 2013年4月～2017年10月. Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 39:1-2, 2018.
7. 日本血液学会 ー. ソリリス使用時の注意・対応事項. <http://www.jshemor.jp/uploads/files/medical/20180424%20Solirispdf> 2018. (2022年8月19日最終アクセス).

## CQ8 造血幹細胞移植を考えるのはどういう場合か？

**推奨グレード カテゴリー2A**

**若年者における抗補体療法導入後も繰り返す血栓塞栓症、あるいは他の治療によっても改善しない造血不全、MDS/AML への進展例では、根治療法として同種造血幹細胞移植が選択肢となる。**

## [解説]

抗補体療法の使用が可能となった現在においても、依然として同種造血幹細胞移植はPNHに対する唯一の根治療法である。しかし、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。

過去の報告におけるPNHの主な移植理由は、溶血、繰り返す血栓塞栓症、造血不全、MDS/AMLへの進展であるが、このなかで溶血・血栓塞栓症に対しては、特に抗補体療法が有効であるため、現在において問題になる症例は極めて限定される。抗補体療法不応溶血の場合はC5遺伝子多型などを検討し(CQ6参照)、新規薬剤の治験をまずは検討する。抗補体療法導入後も繰り返す血栓塞栓症例においては、移植も考慮する。抗補体療法導入以前の検討ではあるが、血栓塞栓症の既往は、同種移植後の全生存率の低下と関連することが後方視的研究で示されている<sup>(1)</sup>。また、造血不全に伴う重度の血球減少症の進行、およびそれに伴う合併症(感染、出血など)が、免疫抑制薬などの他の治療によっても改善しない場合、移植が選択肢となる。さらに、MDS/AMLへのクローン進展が認められた症例においても、根治療法として移植が考慮される。

前処置については、かつては骨髄破壊的前処置が大多数であったが、近年は骨髄非破壊的前処置による移植についても複数報告があり、ほとんどの症例で生着とPNH細胞の根絶が達成され、長期的な予後も良好であるため<sup>(2)</sup>、妥当な選択肢である。

HLA不適合ドナーからの移植報告はさらに限定されるが、近年HLA半合致ドナーからの良好な移植成績も報告されており<sup>(3)</sup>、HLA適合ドナーが得られない場合には選択肢となりうる。

抗補体療法の移植に及ぼす影響については、エクリズマブ投与歴のある患者に対する同種移植21例の後方視的検討において、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、エクリズマブは生着および移植後の経過に影響を及ぼさないことが示唆されている<sup>(4)</sup>。

## [参考文献]

1. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-73. (3ii)
2. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA, Gooley TA, Storb R, Scott BL. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1331-9. (3iii)
3. Liu L, Liu S, Zhang Y, Zhou H, Wang Q, Tian H, et al. Excellent Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Single-Center Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1544-9. (3iii)
4. Vallet N, de Fontbrune FS, Loschi M, Desmier D, Villate A, Barraco F, et al. 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(3):e103-e5. (3iii)

CQ9 PNH の妊娠管理はどのように行うか？

**推奨グレード カテゴリー2A**

**妊娠前から産科医と連携しプレコンセプションケアを実施する**

**推奨グレード カテゴリー2A**

**妊娠中は、それまでのエクリズマブ、ラブリズマブの使用状況、血栓症の既往の有無などを考慮して、症例ごとに管理方針を検討する**

**推奨グレード カテゴリー2B**

**分娩時には、出血量の増大、感染に注意して管理を行う。産後出血に対し新鮮凍結血漿を用いた場合は血栓症発症に注意する**

**推奨グレード カテゴリー2A**

**産後は、「血栓症予防の ACCP ガイドライン」に基づき、妊娠中の治療内容、分娩方法に関わらず産後 6 週間の抗凝固療法を行う**

**推奨グレード カテゴリー1**

**褥婦が発熱した場合、髄膜炎菌感染症との鑑別が必須であることを、医療スタッフや患者本人に周知しておく**

[解説]

PNH 合併妊娠

PNH 合併妊娠はハイリスク妊娠であるが (1, 2)、補体に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブが開発され臨床使用可能となり、その予後は劇的に改善した (3)。本邦においてもエクリズマブ投与下での妊娠分娩症例が集積されており、その安全性と有効性が認められている (4)。

プレコンセプションケア

患者および家族に PNH 合併妊娠のリスク、抗補体療法、抗凝固療法を含めた妊娠分娩管理方針について十分に説明し同意を得ておく。妊娠前から血液内科医と産科医が緊密に連携していることが望ましい。PNH では造血機能の亢進により葉酸が消費されており、葉酸不足は児の神経管閉鎖障害の原因となることから、妊娠前から葉酸を補充する。

妊娠中の管理

<妊娠前からエクリズマブもしくはラブリズマブが導入されている場合>

エクリズマブの催奇形性は報告されておらず (3,4)、また胎盤を通過するものの臍帯血中濃度は低く、新生児の補体活性にも影響しないことが報告されている (5) ことから、妊娠後も継続する。ラブリズマブは血中半減期を延長させた補体 C5 に対する新規モノクローナル抗体製剤であるが、妊婦への投与例は報告されておらず、胎児に対する安全性が確立されていないため、現時点では妊婦に対する投与は推奨しない。

<血栓症の既往があるもしくは抗凝固療法が実施されている場合>

血栓症の既往のある PNH 合併妊娠は、妊娠中の血栓発症高リスクに該当するため (産婦人科診療ガイドライン産科編 2020) 妊娠中に抗凝固療法を行う。抗凝固療法としてワルファリンは催奇形性があり、直接経口抗凝固薬 (DOAC) は妊娠女性・胎児への安全性は確立されておらず、低分子量ヘパリン (LMWH) は妊娠中の血栓予防を目的とした保険適用は認められていないため、現時点では未分画ヘパリン (UFH) を推奨する。

<血栓塞栓症の既往がない場合>

エクリズマブにより溶血が十分に抑制された PNH 合併妊娠において、抗凝固療法を用いずに良好に経過した症例報告も散見されている (6)。血栓症の既往のない PNH 合併妊娠は、妊娠中の血栓塞栓症の中間リスクに該当し (産婦人科診療ガイドライン産科編 2020)、妊娠中の抗凝固療法については「検討すること」の推奨に留まっている。しかしながら PNH 合併妊娠に発生する血栓塞栓症として Budd-Chiari 症候群などの重篤なものが報告されていることから、血栓のリスクが高いと判断された場合は速やかに UFH を開始する。

<妊娠前にエクリズマブもしくはラブリズマブが導入されていない場合>

妊娠判明後にエクリズマブを導入する絶対的な基準は存在しないが、少なくともPNH顆粒球のクローンサイズが50%を超える場合や、妊娠に伴い血清LDが上昇した場合は、エクリズマブ導入を積極的に考慮する。海外では、妊娠そのものを適応としてエクリズマブを導入する考えもある(7)。導入する時期については妊娠初期(first trimester)からで差し支えない(3)。

#### 分娩周辺期の管理

産科的適応がなければ経膣分娩を原則とする。抗凝固量を実施している症例では、分娩・手術前には皮下注射から持続点滴への切り替えや、一時中断が必要である。また高度な貧血を有する症例では事前に輸血して改善させることが必要となるので、子宮頸管の熟化状態を評価しながら適切な時期に入院とし計画分娩も考慮する。

経膣分娩であれ帝王切開であれ、出血量の増大、術後感染症には十分に注意する。分娩時の異常出血に対し新鮮凍結血漿使用後に血栓塞栓症を発症した報告があるので、注意が必要である(3)。

#### 産後の管理

産褥期は妊娠中以上に血栓塞栓症発症リスクが高まる時期であることから、血栓症予防のACCPガイドラインに基づき、妊娠中の治療内容、分娩方法に関わらず産後6週間の抗凝固療法継続を推奨する(8)。エクリズマブの中止は血栓症を誘発するため、一度導入したら中止しないことを原則とする(9)。また産後は、ラブリズマブに変更することも可能である。妊娠して初めてエクリズマブを導入した症例で、やむを得ず中止を試みる場合は産後12週以降に実施すべきである。エクリズマブは乳汁に移行しないため、産直後からの授乳は可能である。エクリズマブ投与中の褥婦が発熱した際には髄膜炎菌感染症との鑑別が必須であることを、医療スタッフや患者本人に周知しておくことが重要である。

#### [参考文献]

1. de Guibert S, de Latour RP, Varoqueaux N, Labussiere H, Rio B, Jaulmes D, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 2011 Sep;96(9):1276-1283. (3iii)
2. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 2006 Sep;61(9):593-601. (3iii)
3. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Roth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015 Sep 10;373(11):1032-1039. (3iii)
4. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol* 2016 Jun;103(6):703-712. (3iii)
5. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 2015 Apr;220(4):452-459. (3iii)
6. Ando Y, Kida M, Saika M, Chizuka A, Hangaishi A, Urabe A, et al. Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with eculizumab. *Rinsho Ketsueki - Japanese Journal of Clinical Hematology* 2014 Nov;55(11):2288-2293. (3iii)
7. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019 Apr;185(2):297-310.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S. (3iii)

9. van Bijnen STA, van Rijn RS, Koljenovic S, te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. Br J Haematol 2012 Jun;157(6):762-763. (3iii)

CQ10 PNH の周術期管理はどのように行うか？

**推奨グレード カテゴリー1**

「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」のリスク分類に準じて抗凝固療法を含む予防を考慮する

**推奨グレード カテゴリー2B**

全身麻酔を伴う外科手術は eculizumab の投与翌日、ravulizumab の場合は直近の投与後できる限り早期に行うことを推奨する

**推奨グレード カテゴリー2B**

術後は LDH と血清補体価（CH50）をモニタリングし break through hemolysis に注意する

〔解説〕

PNH 患者において外科手術は、強い補体活性化を引き起こし、急性溶血発作の重要なリスクの一つである<sup>1)</sup>。一般に、麻酔を伴う手術に際しては30%程度の患者で古典的補体経路の活性化が生じると報告されている<sup>2)</sup>。術後感染症の合併も、補体系の過剰活性化による急性溶血増悪を引き起こす。

PNH 患者における手術に際して従来行われてきた対策としては、術前の赤血球輸血は患者自身のPNH 赤血球を希釈して正常赤血球の割合を増やすことで、一時的にクローンサイズを減らし、重篤な溶血発作を軽減するとされる<sup>3)</sup>。輸液負荷は循環不全によるアシドーシスを防ぎ、血清粘度を下げて血栓傾向を軽減し、尿量確保によりヘモグロビン尿による腎障害を軽減することが期待される<sup>4)</sup>。麻酔前後のステロイド投与は赤血球膜安定化や補体活性化抑制に有効であるとの報告もある<sup>3)</sup>。麻酔薬には補体活性化の原因となるヒスタミン遊離作用のない吸入麻酔薬やプロポフォールの使用が推奨されている<sup>5,6)</sup>。骨髄不全の合併による好中球減少例では予防的抗菌薬投与や腸管のデコンタミネーション、および感染合併時にはG-CSFの併用も考慮すべきである。

周術期の重大な合併症として肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症が挙げられる。「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）」<sup>7)</sup>では、PNHは後天性血栓素因として肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症の危険因子とされている。ガイドラインではそれぞれのリスクに応じた予防法として、中リスクに対しては弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法、高リスクに対しては間欠的空気圧迫法あるいは抗凝固療法、最高リスクに対しては抗凝固療法と間欠的空気圧迫法の併用あるいは抗凝固療法と弾性ストッキングの併用が推奨されている<sup>7)</sup>。対象となる手術のリスクの階層化に応じて適切な予防を行うべきである。

現在臨床応用されている補体C5に対するヒト化モノクローナル抗体 eculizumab と ravulizumab は、終末補体活性の抑制によりPNH患者の溶血を抑制し、血栓症のリスクも著減すること<sup>8)</sup>から、周術期における有用性が期待される。抗C5抗体導入患者における手術はケースレポートのレベルに留まり、有用性や安全性の評価は限られてはいるが、従来リスクが高く施行困難とされてきた手術も抗補体療法下では可能であることが示唆されてきている。具体的にはPNHでは高ビリルビン血症による胆石の合併が多く、抗補体療法下での報告頻度も比較的多いが<sup>9-12)</sup>、稀だが重篤な肝不全を起こすこともある Budd-Chiari 症候群における肝移植<sup>13)</sup>や脾腎シャント<sup>14)</sup>、大動脈弁置換術<sup>15,16)</sup>、全身麻酔を要する整形外科領域・下肢の手術<sup>17)</sup>、脾摘術<sup>18)</sup>、などが報告されている。Eculizumab の投与タイミングは手術の前日投与が安全かつ効果的であったとする報告が多い<sup>10,14-17)</sup>。Ravulizumab は eculizumab より breakthrough hemolysis (BTH) を起こしにくく<sup>19)</sup>、投与間隔も8週間と長いいため手術を計画するには優位性があると思われるがまだ報告例<sup>11,12)</sup>は少ない。いずれにせよLDHとCH50が十分抑制されていることで、通常の周術期管理でも術後BTHや血栓症の合併がなかったという報告が多く、抗補体療法を導入していることおよびLDHやCH50のモニタリングでその効果が十分であることを確認できていることが安全な周術期管理のために重要であると考えられる。

以上から抗補体療法導入済みのPNH患者に対しては、その継続が基本的に重要であること、抗体血中濃度が高く、手術の侵襲による補体活性化や血栓症リスクを凌駕することが期待されるタイミング

に手術を設定することが望ましいと考えられる。術後も LDH や CH50 を注意深くモニタリングし、BTH の顕性化などの状況によっては抗 C5 抗体の投与期間の短縮などを考慮する必要があるかもしれない。

抗補体療法未導入の患者に関しては、顕性の PNH 患者の大手術に際しては積極的に抗補体療法を導入してから手術に臨むことが薦められる。髄膜炎菌ワクチンが間に合わない場合は抗菌剤を併用する。抗補体療法に対する患者同意が得られない場合、あるいはクローンサイズが小さく非顕性の PNH 患者での小手術ではリスクに応じて抗凝固療法を含めた血栓塞栓症の予防を行い、BTH を注意深くモニタリングする。手術のために抗補体療法を導入した患者の場合も基本は術後も継続投与とすべきだが、中止を希望された場合は BTH を注意深くモニタリングしながらソフトランディングを目指す。

[参考文献]

1. Röth A, Dührsen U.: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87:473-479
2. Lewis RE Jr, Curse JM, Richey JV. Effects of anesthesia and operations on the classical pathway of complement activation. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 23: 666-71.
3. Kathirvel S, Prakash A, Lokesh BN, Sujatha P. The anesthetic management of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Anesth Analg* 2000;91:1029-31.
4. Ogin GA. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Anesthetic implications and management in the preoperative period. *Anesthesiology* 1990; 72: 761-4.
5. 中平淳子, 澤井俊幸, 宮崎信一郎, 南敏明. 発作性夜間血色素尿症患者の周術期管理の 1 症例. *麻酔.* 2011; 60: 866-869.
6. 羽野公隆. 発作性夜間血色素尿症の患者の緊急開腹術の 1 症例. *麻酔.* 2012; 61:761-764.
7. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版) [https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf) 2018 年 12 月 10 日更新
8. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786-6792. (3iiA)
9. Kawano H, Minagawa K, Wakahashi K, et al. Successful management of obstructive jaundice due to gallstones with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Intern Med.* 2012; 51: 2613-2616.
10. Ando K, Gotoh A, Yoshizawa S, et al. Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. *Ann Hematol.* 2012; 91: 1987-1988.
11. Moriyama M, Aota Y, Okabe M, et al. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria undergoing ravulizumab maintenance treatment. *eJHaem* 2022; 3: 203-206.
12. 木村 萌, 西山 優, 上田 浩樹ら. Ravulizumab 投与下の発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の周術期管理. *臨床血液* 2022; 63: 260-264.
13. Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, et al. Successful Liver Transplantation for Budd-Chiari Syndrome in a Patient with Paroxymal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with the Anti-Complement Antibody Eculizumab. *Liver Transpl.* 2009; 15: 540-543.
14. De-la-Iglesia S, Luzardo H, Lemes A, et al. Positive impact of eculizumab therapy on surgery for Budd-Chiari Syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and a long-term history of thrombosis. *Hematol Rep.* 2016; 8: 6562.
15. van Bijnen ST, Vermeer H, Mourisse JM, et al. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab. *Eur J*

- Haematol. 2011; 87: 376-378.
16. Kusadokoro S, Kimira N, Hori D, Yamaguchi A. Eculizumab therapy in paroxysmal haemoglobinuria patient undergoing aortic valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 28: 994-995.
  17. 筒井深雪、後藤明彦、安田肇ら Eculizumab 導入後に全身麻酔下での整形外科手術を安全に施行できた発作性夜間ヘモグロビン尿症 *臨床血液* 2015; 56: 423-427
  18. Risitano AM, Marando L, Seneca E, Rotoli B. Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated by eculizumab. *Blood.* 2008; 112: 449-51.
  19. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021; 106: 230-237. (3iiDiv)