

ロス先生の “PNHって どんな病気？”

第2版 日本語版

患者さんのためのガイド



デューク大学&ユタ大学
PNH外来チーム編集

J-PIG (日本PNH専門家会議)
日本語翻訳ワーキンググループ

Dr. Rosse' s What is PNH?

Second Edition

**A Guide for
Patients**

Jun-ichi Nishimura, M.D., Ph.D.

Sharon Hall

Rhonda Laney

Wendell F. Rosse, M.D.

Carlos M. DeCastro, M.D.

Duke University PNH Clinic Team

Duke University Medical Center

Durham, North Carolina

Charles J. Parker, M.D.

University of Utah Health Sciences Center

Salt Lake City, Utah

PNHってどんな病気？

PART I. 背景

まえがき

誰しも病気にはなりたくありませんが、もしあなたが舌を噛みそうな名前で（しかも漢字でどう書くかも分からない）まるで、訳の分からない病気になったとしたら心配でしょうがないことでしょう。PNHが珍しい病気であることは確かですが（大体100万人に1人から4人ぐらいの人がなると言われています）、訳の分からない病気という訳ではありません。実際、病気については根本的なことも含めて多くのことが明らかになっていて、そのお陰で多くの患者さんが画期的な新しい治療法のメリットを受けています。この冊子は患者さんとその家族の方々が、病気について全般的な理解を深めていただくために作られています。どのような徴候や症状があるのかについてや、どのような治療法があるのか、またPNHという病気そのものについてのまとめにも触れています。どのようにPNHという病気が起こり、どうして特徴的な症状が起きてくるのかをご理解いただくなかで、聞いたこともないような病気になって途方に暮れている患者さんの不安が少しでも和らぐことを願ってやみません。

PNHってどういう意味？

PNHが初めて病気として分かったのは19世紀後半のことです。当時、病気はその症状を説明するような名前を付けられるのが一般的でした。今日と同様、19世紀末の内科医の注意を引いたのは患者さんの黒褐色をした尿でした。当時の非常に鋭い内科の研究者達が、その褐色は尿にヘモグロビンが含まれているからだということを見つめました（ヘモグロビン尿症という言葉はここから来ています）。ヘモグロビンは赤血球に含まれる、酸素を運ぶ分子です。血液中の赤血球が壊されると、ヘモグロビンが血漿（血液の液体成分）中に放出されます。ヘモグロビンは比較的小さな分子ですので、腎臓の濾過装置をくぐり抜けてそのまま尿に出てしまい、暗褐色の尿となります（乾いて固まった、どす黒い血液の色を想像してみてください）。PNHの発作の程度によって尿の色は様々です。軽い発作の場合はピンクか薄い茶色をしています（“紅茶色”とも表現されます）。発作の程度がひどくなると、それだけ尿の色は濃く暗くなり、患者さん曰く“コカ・コーラ色”だとかポートワインのような色になります。発作がおさまるにつれ徐々にその色は薄くなっていきます。こうしたことから一般的に、尿の色の濃さの程度は尿中のヘモグロビンの量に比例していると言えます。

19世紀後半には他にもいくつかのヘモグロビン尿症の原因が知られていました。例えば兵隊達に時々ヘモグロビン尿が見られました。これは足に合わない靴で固い道や石の上を長距離歩くことで、血管中の赤血球が壊されることで起こりました。これはその名も「行軍ヘモグロビン尿症」と名付けられました。これだけではなくその他のタイプの発作性のヘモグロビン尿症も当時知られていました。医学で「発作性」とは「突発的な病気の再発や発作、または突然病状が悪くなること」を示します。気温が下がることでヘモグロビン尿症を来す患者さんもいて、こうした患者さん達は「発作性寒冷色素尿症」と診断されていました（現在これは、血液中の抗体がある一定の温度以下になって初めて赤血球と反応するからだ分かっています）。

当時の研究者達が、PNHを行軍ヘモグロビン尿症や発作性寒冷ヘモグロビン尿症と区別したのは、ヘモグロビン尿と睡眠との関連の点です。寝る前には何ともなかった患者さん達が、朝一番の尿が黒褐色になっている事に気付く、という報告がしばしばなされることに研究者達は注目しました。普通ひとは夜に眠るため、このヘモグロビン尿の発作は「夜間起こるもの」と分類されました。そこでPNHは発作性 (Paroxysmal) 夜間 (Nocturnal) ヘモグロビン (色素) 尿症 (Hemoglobinuria) と名付けられたのです。ややこしい名前ですし、その名前をほとんどの人は知りません（目立ったヘモグロビン尿が無くても診断される患者さんもいることから、あまり正確とも言えない名前です）。それにPNHの様々な症状や複雑な病態の一部しか表していません。にもかかわらずこの名前は一世以上にわたって使われています。時代遅れの名前ですが、変更は当分なさそうです。

PNHの話をしたときによく聞かれることに、どうして溶血発作が主に夜間に起こるのかということがあります。実のところその理由はよく分かっていません。この現象を説明するような仮説はいくつかあるのですが、まだ意見の一致を見ていません。寝ている間に、血液中の補体といわれる分子が活性化することが、溶血発作に関係することはまず間違いないだろうと考えられていますが、その詳しいメカニズムについてはまだ分かっていないのです。

どのようにしてPNHになったの？

PNHは遺伝性の病気ではなく、後天的な病気です。つまりあなたの両親から伝わった病気ではなく、子供にも伝わりません。一卵性の双子のうち的一方のみがPNHである例がありますが、この2人は遺伝的に同じなのですからもしPNHが遺伝病だったらありえないことです。

どの年齢でもPNHになる可能性はありますが、20歳から40歳の人に多く、一般に男女差はなく、全ての地域、人種で起こり得る病気です。

PNH はしばしば再生不良性貧血をはじめとする、他の骨髄疾患に併発するので、独立した病気ではなく、ある病気に対する反応であるという見方もあります。現実的には、何に起因するかに係わらず今症状があるわけですから、両者の区別はあまり大切でないと思われるかもしれませんが、病気の機序を理解しようとするときには重要になってきます。

PNH は遺伝病ではありませんが、遺伝子の異常で起こる病気です。PNH では、体の特定の組織で、それが分化し形成された後に（すなわち、血液細胞を作る造血幹細胞が分化してから）遺伝子の突然変異が起こります。通常、どの人の体の中でも遺伝子の突然変異が、一定の割合で散発的に起こっています。これらの遺伝子変異は、細胞機能に影響しないものであったり、あるいは影響が強すぎて、変異した細胞が死んで除かれてしまったりするので、ほとんど問題にならないのです。しかし、場合によっては遺伝子変異を受けた細胞が有利になることもあるのです。その良い例が、白血病や悪性リンパ腫です。これらの疾患にもいろんなタイプがありますが、ほとんどの場合、悪性化の元をたどれば、正常細胞に比べて増殖や生存が有利になるような遺伝子変異が細胞に起こっているのです。このような細胞は絶対的な増殖・生存能力をもっています。

これに対して、PNH の変異細胞は条件付き能力を持っているといえます。PNH 患者さんで見られる変異細胞は、正常人の骨髄でも存在します。しかしこれらの細胞は絶対的な増殖・生存能力を持っていないので白血病細胞や悪性リンパ腫の細胞のように増殖することはできません。じゃあ、どうして私は PNH になったのだろうと疑問に思いますよね。そこで先程少し触れた他の疾患が登場します。PNH の変異細胞は骨髄傷害（たとえば、再生不良性貧血の原因となるような）が背景にあるような場合に、正常細胞に対して生存に有利な能力を持ちます。つまり正常細胞が傷害を受けているときに、変異細胞はその傷害に抵抗性であるために選択されて生き残るのです。この説明でピンと来ないようだったら、それは、高校時代に習った生物のダーウィンの進化論“適者生存”に基づく自然な選択過程みたいなものです。PNH の場合には、正常細胞がダメージを受けるような傷害から逃れることができる変異細胞が、より適者なのです。この仮説を図 1 に示してあります。

PNH 患者さんでは、骨髄や血液中の異常細胞の割合は人によって異なります。何故違うのかは、まだ明らかではありませんが PNH の遺伝子変異とは別の因子によると考えられています。この第 2 の因子でどれだけ変異細胞の割合が増加するかが決まります。PNH における変異細胞の選択と増加の機序を説明するために、私たちは多段階モデルを提唱しています（図 1）。このモデルは PNH の複雑な機序を理解する骨組みとなるものですが、同時にさらに実験を積み重ねて、その正当性を確認する必要があります。

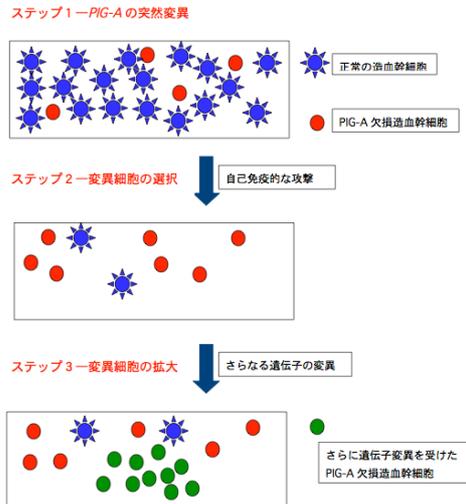


図1 PNH発症機序の多段階説モデル

ステップ1 PIG-A 変異を持った造血幹細胞は正常人の骨髄にも存在するが、正常的环境下では増殖しないので、見過ごされている。

ステップ2 再生不良性貧血でみられるような免疫機序による骨髄傷害がある場合は、PIG-A 変異細胞は、GPI アンカー型蛋白が発現しないために増殖・生存に有利になり選択される。このストレス環境下でさらに遺伝子変異が起こる確率が高くなる。

ステップ3 PIG-A 変異細胞にさらに遺伝子変異が加わり、両者が相乗的に働いて増殖する。

PNHの突然変異とは？

PNHにおいて突然変異を受ける遺伝子はPIG-A (phosphatidylinositol glycan-class A) です。この遺伝子からは、様々なタンパク質を細胞表面につなぎとめる役目をもつGPI (glycosyl phosphatidylinositol) アンカーという複合分子をつくるのに必須な酵素ができます(図2)。もしこの酵素が欠損すると(PNHのように)アンカーができず、蛋白が細胞表面に発現できなくなります。その結果PNH細胞においては、20種以上の蛋白が欠損しています(表1)。蛋白によっては、なくても明らかに害のないもの、あるいは前述したようにある特別な状況下では、欠損したほうが有利なものもあります(実際どんなタンパクがどのように選択過程に関与しているのかわかっていないのですが)。そして困ったことに、いくつかのGPIアンカー型蛋白は欠損すると、PNHの諸症状を起こす原因になるのです(後述)。

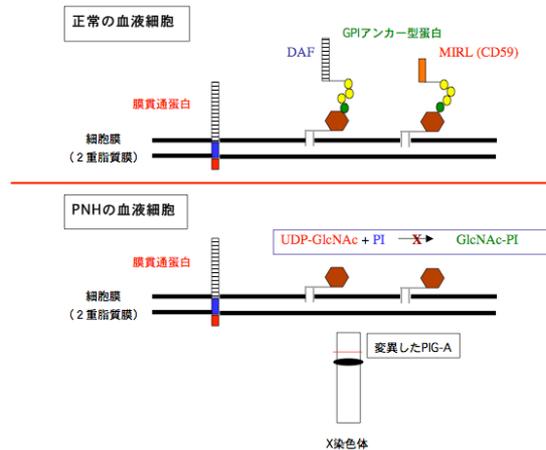


図2 PNHにおける分子異常

上段 正常の血液細胞は膜貫通蛋白と GPI アンカー型蛋白 (CD55 と CD59 という2つの補体制御因子を含む) の両者を発現している。

下段 PNH 細胞は、膜貫通蛋白は発現しているが、*PIG-A* に変異があるために GPI アンカー型蛋白は発現していない。*PIG-A* 遺伝子からできる蛋白は枠で囲んだ生化学反応に必要な酵素で GPI アンカーを合成するのに必須です。*PIG-A* 遺伝子は X 染色体の短腕 (Xp22.1) に存在する。男性は X 染色体を 1 本持っている。女性は 2 本持っているが、そのうち 1 本は不活化されているので女性も男性と同じ確率で PNH に罹患する。

表1 PNH 患者さんの血液細胞に欠損している GPI アンカー型蛋白

蛋白	正常状態で発現する細胞
CD14 (エンドトキシン受容体)	単球、顆粒球
CD16b (Fc γ 受容体III b)	顆粒球
CD24	顆粒球、リンパ球
CD48 (Blast-1)	リンパ球、単球
CD52 (CAMPATH-1)	リンパ球、単球
CD55 (DAF)	すべての血球
CD58 (LFA-3)	赤血球、顆粒球、リンパ球
CD59 (MIRL)	すべての血球
CD66b (以前は CD67)	顆粒球
CD66c	顆粒球
CD73	リンパ球
CD87 (UPAR)	単球、顆粒球
CD90 (Thy-1)	造血幹細胞
CD108	赤血球
CD109	リンパ球、血小板
CD157	単球、顆粒球
AchE (アセチルコリンエステラーゼ)	赤血球
NAP (好中球アルカリフォスファターゼ)	顆粒球
P50-80	顆粒球
GP500	血小板
GP175	血小板

どんな細胞がPNHでは、異常になっているの？

遺伝子の異常によっておこる病気（遺伝子病）が先天的なものであれば、身体の細胞のすべてがその異常な遺伝子を持っています。しかし、上記（“どのようにしてPNHになったの？”）で述べたように、PNHは、後天的な病気で、先天的な遺伝子病ではありません。PNHでは、骨髄の幹細胞の1つまたは数個に変異が起こり、血液の細胞のみが異常となります。循環している血液は、酸素を運ぶ赤血球、感染症と戦う白血球、血液の凝固に重要な血小板からなります（図3）。これら異なる細胞のすべてが、骨髄にある幹細胞から産生されます。これらの細胞は、循環している血液のすべての元になり、幹細胞に起こったあらゆることが循環している血液に影響します。それ故、PNHでは、異常な幹細胞の1つに由来する（クローン性）すべての細胞（赤血球、白血球、血小板）も、同じ遺伝子変異を持つ異常細胞となります。この理由から、PNHは、クローン性の病気として分類されています。しかし、多くのPNH患者さんの骨髄で、複数の異常なクローンが見つかるという点で、白血病の様な他のクローン性の病気とは違います。

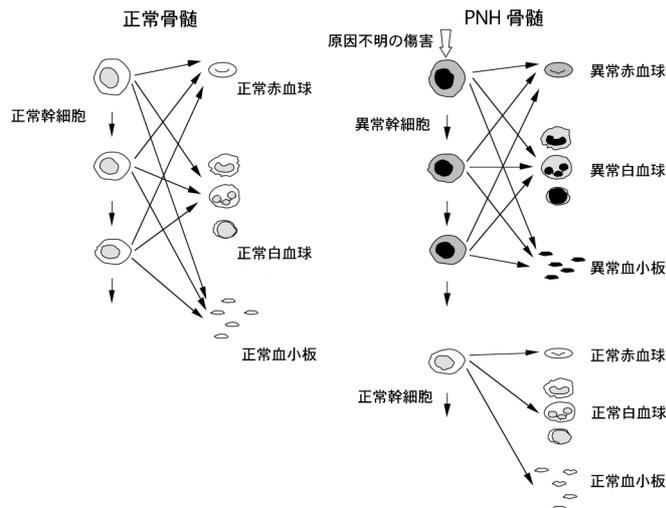


図3 血液細胞はどのように作られるのか？

血液細胞のすべては、幹細胞と呼ばれる1種類の細胞から産生されます。その幹細胞はまた、それ自身と同じ他の幹細胞を生み、さらに、これらの幹細胞は、次々に各血液成分や他の幹細胞を生じます。もし、その幹細胞が正常なら、血液成分も正常です。PNHでは、骨髄の何らかの傷害により、正常な幹細胞と比較してPIG-Aに変異を持つ幹細胞の増殖が有利になっています。その異常なPIG-A変異を持つ幹細胞由来のすべての細胞（他の幹細胞、赤血球、白血球、血小板）もまた異常です。いくらかの正常の幹細胞も骨髄中に残っていて、正常の血液成分を産生します。これらの理由により、PNH患者さんでは、正常と異常な血液細胞が混ざっています。

たとえPNHが、白血病のようにクローン性の病気であっても、悪性の病気ではないという点で、白血病とは異なります。白血病と同じように、PNHの異常細胞やその子孫細胞が、完全に骨髄を占拠することはありませんし、制御不能に増殖することはありません。むしろ、骨髄や血液に常に一定の割合で正常細胞があり、異常な細胞の増殖は、正常な血液細胞の増殖を制御する同じ因子によって制御されます。異常細胞の割合は、患者さんごとや、1人の患者さんでも検査の時期により大きく異なります。ある患者さんでは、1-2%ほどの少量の細胞が異常で、他の患者さんでは、非常に高い割合の細胞が異常となっています。その異常な細胞の割合は、PNHの症状の重症度を決定する重要な因子です。なぜ、ある患者さんは高い割合のPNH細胞をもち、また他のある患者さんは微少な割合なのかは、まだ完全には分かっていません。

骨髄細胞にどんな傷害が起こっているの？

上記（“どのようにしてPNHになったの？”）で述べたように、PNHで見つかる変異を持つ細胞は、健常者の骨髄でも見つけることができます。これらの異常を持つ細胞は、正常細胞と比較して、過剰な増殖能力や生存優位性を持っておらず、それらが拡大して増えることはありませんので、特に問題ありません。しかしながら、骨髄が、何らかの理由で傷害されると、そのPNH変異を持った細胞は、正常の細胞と比較して生存優位性を獲得します（図1）。これらの特別な環境下では、異常細胞は増加し、血液細胞の中で優勢な細胞となります。この状態が起こると、変異を持った細胞の異常が表面化し、PNHの臨床症状が現われてきます。私たちは、なぜある種の骨髄の傷害でPNH細胞が選択されてくるのかを正確にはまだ理解していません。PNHと再生不良性貧血は非常によく関連していて、再生不良性貧血は、免疫的に骨髄が攻撃されていることにより引き起こされていると考えられています。PNHと再生不良性貧血がよく関連していることから、PNH細胞が免疫的な攻撃による骨髄傷害に対してPNH細胞が比較的耐性であると信じられています（図1）。この推論は、間接的な実験により支持されていますが、いまだ決定的な証明はされていません。

いったん骨髄に選択的な傷害が加わってPNH細胞が増加すると、病気の臨床症状が現れてきます。PNHで問題となることは、すべてのGPIアンカー型蛋白の欠損を引き起こすPIG-A遺伝子の変異によって起こります（図2、表1）。細胞は、体表の「皮膚」のような細胞膜に結合する蛋白でおおわれています（図4）。これらの蛋白は、膜表面蛋白と呼ばれていて、細胞が、身体にある他の細胞や血漿（血液の液体部分）中の分子といかに相互作用するかを決定しますので、細胞が正常に機能するのに非常に重要です。

PNHの血液細胞は、あるグループの膜表面蛋白の全てが完全またはほぼ

完全に欠損しています。ほとんどの膜表面蛋白は、細胞の中に蛋白の一部があり、一部が細胞の外にあるという細胞膜の中に埋まった形をとっていて、これらは、膜貫通型表面蛋白と呼ばれています（図2、図4）。PNHで欠損している蛋白はこれとは異なり、特別なイカリのような構造体（GPIアンカー）によって細胞膜に結合しています。その構造体は、細胞内で蛋白と別々に合成された後、互いに結合します。PNHでは、異常な造血幹細胞とその子孫細胞（血液中のPNH細胞）は、このGPIアンカーを合成できず、この方法で膜に結合すると予想されるすべての蛋白を欠損します。これまで、少なくとも21種類の蛋白がPNH細胞で欠損していることが知られており、これからもその数は増えることでしょう（表1）。

そのような多くの膜表面蛋白を欠損している細胞は、お互いや血漿中の物質と異常な相互作用を起こすと考えられるので、正常には機能しません。これらの異常な反応がPNHの臨床症状を起こしています。

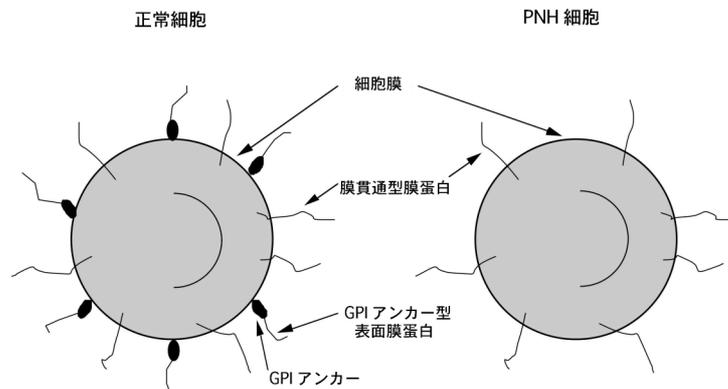


図4 正常とPNH細胞上の異なる種類の蛋白

正常の細胞には、2種類の蛋白があります。細胞膜を貫通している膜貫通型表面蛋白と脂質アンカーによってつなぎ止められているGPIアンカー型表面蛋白です。PNHでは、そのアンカーが合成されないので、膜貫通型表面蛋白のみが発現しています。

PNHと補体

PNH血液細胞の膜表面からなくなっているGPIアンカー型蛋白で最も重要な2つの蛋白は、補体の制御に関わる蛋白CD55とCD59（数字による名称は、専門家によって名付けられた略号です）です。これらの蛋白の機能は、補体が細胞表面で活性化された時にその効果をブロックすることです。補体は、不活性な状態で血漿中を循環する一群の蛋白につけられた名前です。この補体系が活性化されると、身体の防御システムの1つとして働き、

侵入してきた外来微生物、特に細菌を破壊する助けとなるよう設計されています。補体が活性化されると、細胞膜に小さな穴を開け、細胞をバラバラにしてしまいます（図5）。正常の赤血球は、突然起こったこの補体の攻撃から守るために細胞表面に制御蛋白（CD55とCD59）を持っていますが、これらの蛋白はGPIアンカー型蛋白であるためにPNH赤血球では欠損しています（図2）。それ故、補体が活性化されても、正常の細胞は、補体による攻撃から守る蛋白を持っているので防御されますが、PNH細胞はこれらの防御蛋白を欠いているために簡単に破壊されます。補体が赤血球膜に穴を開けると、赤血球の中身（主にヘモグロビン）が血漿中に流れ出します（図5）。最終的に、血漿中のヘモグロビンは尿中に排出され、PNHの顕著な症状であるヘモグロビン尿となります。

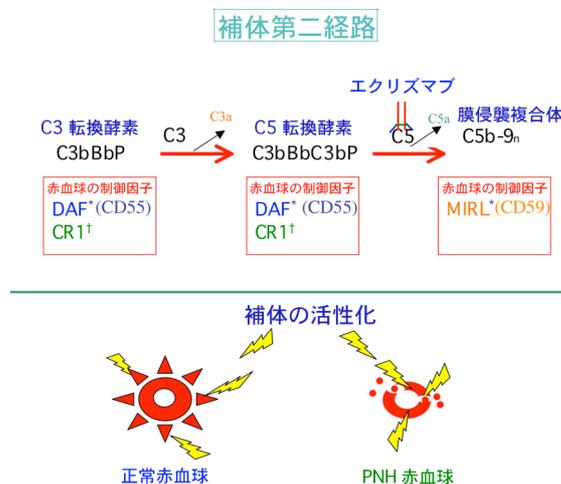


図5 補体によるPNH赤血球の破壊（溶血）

上段 PNHの溶血には、抗体を必要としません。抗体を必要としない補体第2経路によって起こります。GPIアンカー型の補体制御因子CD55は、補体経路の前期段階の活性を制御しています。一方、CD59（もう一つのGPIアンカー型の補体制御因子）は、細胞に穴を開ける補体経路の後半部分を制御します。膜貫通型補体制御因子CR1は、PNH細胞にも発現していますが、CD55とCD59が欠損している赤血球を守るにはあまりにも少ししか発現していません。エクリズマブ（PNHの溶血を治療するために使われる新しい抗体薬）は、補体システムのうち、細胞に穴を開ける部分の形成を阻害する効果があります。

下段 正常の赤血球は、主にCD55とCD59によって補体による溶血から守られています。GPIアンカー型補体制御因子の欠損のため、PNH赤血球上で補体の活性化がおこると、膜侵襲複合体ができて赤血球膜に穴を形成し、溶血を引き起こし、血管内にヘモグロビンを流出させます。このヘモグロビンが腎臓を過って尿中に排泄され、PNHのヘモグロビン尿となります。

PART II. PNHの診断

PNH を発症してからその診断がつくまでに1年以上の時間がかかることは珍しくありません。なぜなら PNH は珍しい病気であり、ほとんどの医師は PNH 患者さんを診たことがないからです。血液専門医や血液/腫瘍内科医でさえ PNH を診断した経験は少なく、診断に必要な徴候や症状、検査値異常を見逃すことがあります。特に、PNH に特徴的なヘモグロビン尿(コカ・コーラ色尿)が認められない場合や、患者さんも医師も尿の異常に気づいていない場合は、診断までに時間がかかります(初診時にヘモグロビン尿を認めるのは PNH 患者さんの高々25-50%と報告されています)。したがって、患者さんは正確な診断がつくまでにいろいろな検査を受けていることがあります。

しかし、いったん PNH が疑われたら診断に至るのは簡単です。フローサイトメトリという検査法を用いて、末梢血液中に GPI アンカー型蛋白を持っていない血液細胞が存在することが証明されれば診断は確定します。フローサイトメトリは、GPI アンカー型蛋白を持っていない血液細胞を検出するだけでなく、その異常血球の血球全体に占める割合や GPI アンカー型蛋白の発現量(完全に欠損しているのか部分的に欠損しているのか)を明らかにすることができますし(図6)、赤血球だけでなく白血球も解析できます。

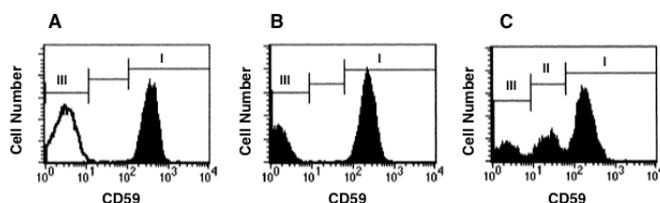


図6 フローサイトメトリによる赤血球膜上のCD59発現

(A) 健常人: CD59 を欠損していない正常赤血球(タイプ I)と、陰性コントロールとして完全欠損している血球(タイプ III)を示す。(B) 完全欠損型(タイプ III)赤血球を有する PNH 患者: 二峰性分布を認める。(C) 完全欠損型(タイプ III)と部分欠損型(タイプ II)赤血球を有する PNH 患者: すべてのタイプが認められる。

特定の蛋白質のみを認識しそれに結合する蛋白を「抗体」といいます。フローサイトメトリを用いて GPI アンカー型蛋白を検出する原理は、GPI アンカー型蛋白にしか結合しない抗体を患者血球と反応させることによって、それらの蛋白が血球表面に存在することを証明するというものです。

“抗 CD59 抗体”は、他の蛋白や物質とは結合せず、GPI アンカー型蛋白の一つである CD59 という蛋白にのみ結合する抗体です。この抗 CD59 抗体を患者血球と反応させることによって GPI アンカー型蛋白の発

現の有無と発現量を調べることができます。

PNH は均一な疾患ではないことを患者さんや医師は理解しておく必要があります。PNH 血球の割合が低い患者さんでは、感染や外傷などのストレスが加わった時にしかコーラ色の尿（ヘモグロビン尿）が出現しないことや、コーラ色の尿をまったく認めないこともあります。一方、PNH 血球の割合が多い患者さんでは、頻繁に（ほぼ毎日）ヘモグロビン尿が出現します。しかし、PNH 血球の割合が高くて、GPI アンカー型蛋白が部分的にしか欠損していない場合には症状がむしろ軽いことがあります。PNH 血球は GPI アンカー型蛋白の欠損の程度によって分類されており、完全に欠損している血球を PNH タイプ III、部分的(10%までの割合)に欠損しているものを PNH タイプ II と呼びます。PNH 患者さんの血球中には、GPI アンカー型蛋白が正常に発現しているものも混じっており、これを PNH タイプ I と呼びます。3タイプすべての血球をもつ患者さんは稀ですが、ほとんどの PNH 患者さんは PNH タイプ I と PNH タイプ III の2つのタイプの血球を併せ持っています（図6）。これらの患者さんでは、一つ以上の PNH クローンが検出され、個々のクローンが持つ *PIG-A* 変異によって、そのクローン由来の赤血球が PNH II か PNH III かが決まると考えられています。

フローサイトメトリで白血球を分析することにより PNH クローンのサイズを調べることができます。GPI アンカー型蛋白を欠損した赤血球(PNH 赤血球)は補体の働きで徐々に壊されてしまいますが、GPI アンカー型蛋白を欠損した白血球(PNH 白血球)は、補体に対しても強く、簡単には壊されないのが特徴です。そのため、PNH クローンサイズを推定するには、PNH 白血球の割合を調べる方がより正確です。PNH クローンのサイズは血栓症の起こりやすさと相関する可能性があるため、それを調べるのはとても重要です。

ハム試験(酸性にした血清に赤血球を入れると PNH 患者さんの赤血球が溶ける)や砂糖水試験(砂糖水に赤血球をいれると PNH 患者さんの赤血球が溶ける)などの古典的試験は信頼性、感度、有用性のいずれの点でもフローサイトメトリに劣るため、最近では推奨されていません。

PNH の診断がついたら、いくつか検査を追加することによって病態を正確に把握する必要があります。たとえば、網赤血球(骨髄から作られたばかりの若い赤血球)を測定すれば、骨髄における赤血球産生の程度を推定することができます。また、血清 LDH(乳酸脱水素酵素)の数値は、溶血の程度を推定するよい指標となります。これらの項目は通常の血液検査で調べることができますが、骨髄を検査すれば病態をさらに正確に把握することが可能です。骨髄検査によって骨髄機能がどの程度低下しているか、その他の骨髄異常が合併していないかどうかなどを知ることができます。また、骨髄検査によって染色体異常を知ることができます。

PART III. PNHの臨床症状

PNHの臨床症状は、3主徴とその他の症状からなります。また、その症状の程度は患者さんごとに様々で、3主徴すべてを同時に認めるとは限りません。しかしながら、すべての患者さんがこれらのどの症状も起し得ることを知っておくことも重要です。

PNH患者さんの3主徴：

1. 赤血球の過剰な破壊による貧血とヘモグロビン尿
2. 凝血（血栓）の危険率の増加（特に非定型部位）
3. 骨髄における血液細胞産生の低下

赤血球の過剰な破壊（溶血）

PNHの患者さんがみつかるのは多くの場合、貧血が起こるためです。貧血になると肺から全身の臓器への酸素の供給が不足します。酸素はエネルギーの産生に必要なため、貧血になるとエネルギーが不足し、全身倦怠感を引き起こし、したい事もできなくなることがあります（貧血は日本人のPNH患者さんの94%で認められます）。

PNHの貧血の原因は2通りが考えられます。1つはGPIアンカー型蛋白を欠損する異常な赤血球が補体により急激に破壊されることです（図5）。2つ目はPNHの患者さんの骨髄の機能は低下しており、貧血に加え白血球減少、血小板減少を伴います（白血球減少、血小板減少、貧血を同時に有する患者さんの割合は30~40%の割合です）。

健常者の赤血球の寿命は120日ですが、PNHの患者さんの赤血球寿命は短縮しています。異常赤血球には2通りあり、PNHタイプII赤血球およびPNHタイプIII赤血球と呼ばれます。PNHタイプII赤血球の寿命は30-40日、PNHタイプIII赤血球の寿命は8-10日です。赤血球の破壊される量は異常赤血球の割合と異常赤血球の量的な組み合わせにより規定されますが、これらはPNHの患者さんひとりひとりによって異なります。なお、PNHにおいて貧血になるのは骨髄での赤血球産生能を上まわる溶血がある時です。

補体による異常赤血球の破壊に伴い、赤血球内のヘモグロビンが血漿中に放出されます（図5）。

ヘモグロビンが赤血球から流出することで、2つのことが起こります。

1. ヘモグロビンの一部は肝臓での代謝を経てビリルビンという黄色の色素になります。血液中でビリルビンが増えると目や皮膚が黄色（黄疸）になることがあります。
2. 血漿中に遊離したヘモグロビンは腎臓を通過して尿中に出てくる（ヘモグロビン尿となる）ことがあります。ヘモグロビン尿の色調は尿中に含まれるヘモグロビン濃度によって異なってきます。濃度

が低い時には赤色調～淡褐色調、濃度が高い時は濃褐色調～黒色調となります。

黒色調を呈する様なヘモグロビン尿は溶血がひどい時のみにみられるものであり、たとえこの様な肉眼的ヘモグロビン尿がみられなくとも赤血球の破壊が起こっているということを知ることは大切です（日本人のPNH患者さんの1/3しか診断時に肉眼的ヘモグロビン尿に気づいておりません）。

貧血になると、通常骨髄は赤血球の産生を増やそうと反応しますが、反応するためには、健常者よりも大量のビタミン類が必要となります。その一つが葉酸で、葉酸は通常の食事から摂取されますが、不足する場合には葉酸錠を服用する必要があります。葉酸は骨髄から新たな血液を作る時に必要なビタミンのひとつです。

PNHの患者さんにおける異常赤血球の破壊はその他にもいくつかのイベントを引き起こします。大量のヘモグロビンが一度に腎臓を通過すると急性腎不全になることもあります。これは異常赤血球の溶血とヘモグロビン尿の程度が強い時にみられる重篤な合併症です。この合併症を予防するために十分な水分摂取が望まれます。しかし、重症例では入院による補液が必要になることもあります。補液による治療が無効で短期間の透析が必要になる場合もありますが、多くの場合補液による治療によって回復がみられます。また、腎臓は長年腎機能の低下をおこすことなくヘモグロビンを尿中に排出していますが、時には慢性の腎機能低下がおこることもあります。しかし、長期間の腎透析を要することは極めて稀です。

ヘモグロビンにはかなり大量の鉄が含まれます。PNHの患者さんではヘモグロビン尿に伴い、鉄も大量に失われています。たとえ、肉眼的ヘモグロビン尿がみられなくとも鉄は失われます。失われる鉄を食事で補うだけでは不十分であるため、赤血球を産生するのに必要な鉄剤の服用を必要とすることもあります。ただし、鉄剤の服用に伴い溶血およびヘモグロビン尿が増悪することもあるため、鉄剤の服用に際しては血液専門医に相談する必要があります。

血液中に遊離したヘモグロビンはNO（一酸化窒素）を急速かつ大量に結合します。NOが不足すると平滑筋の収縮が起こり、食道の攣縮やインポテンツがみられることがあります（食道攣縮やインポテンツの詳細は以下の項を参照して下さい）。

非定型部位に起こる凝血（血栓）

血液は固まる必要があるときにのみ凝固し、通常は液状の状態では体内を循環するように、大変巧妙に調節されています。PNHではそのバランスが崩れてしまうことがあります。固まる必要があるのに血液が凝固しなければ出血を起こし、反対に血液が固まる必要のない血管内で凝固してしまう

場合は血栓症を起こす結果となります。

血液が凝固するためには血液中の血小板という細胞の成分と血漿（けっしょう）という液体の成分の両者が必要です。血小板は骨髄で造られるとても小さな細胞です。血小板は血管内を通過して体内を循環している時には活性化されず、凝固が必要な時にのみ活性化されます。例えば、小さな血管が傷ついた時などには血小板は活性化され、活性化された血小板は互いに接着したり、損傷した血管の壁に接着して傷ついた血管壁を修復します。

出血は血小板数が正常値よりも低下する時に起こることがあります。つまり、傷ついた血管壁を修復する際に、血小板数が少ないと修復ができずに血液は血管外に漏れ出します（出血）。多くのPNHの患者さんは造血不全により骨髄の血小板を産生する能力が低下している結果、出血を起こすことがあります（「怠け者の骨髄」の項参照）。

PNH患者さんの血液は凝固しやすく、高い頻度で静脈に血栓症を起こします。特に、肝臓、上腹部や脳の静脈によく起こりますが、その他に時に皮膚の静脈や、まれには精巣の周囲の静脈にも起こります（図7）。血栓症は日本人や東洋人よりも欧米のPNHの患者さんで高頻度に起こります。我々の疫学調査によれば、米国人では診断時に19%、その後の経過で32%の患者さんが血栓症を起こしたのに対し、日本人の患者さんにおいては診断時に6%、その後の経過中に4%のみが血栓症を伴いました。欧米人と日本人のPNH症例において血栓症の頻度が異なることの原因は不明です。

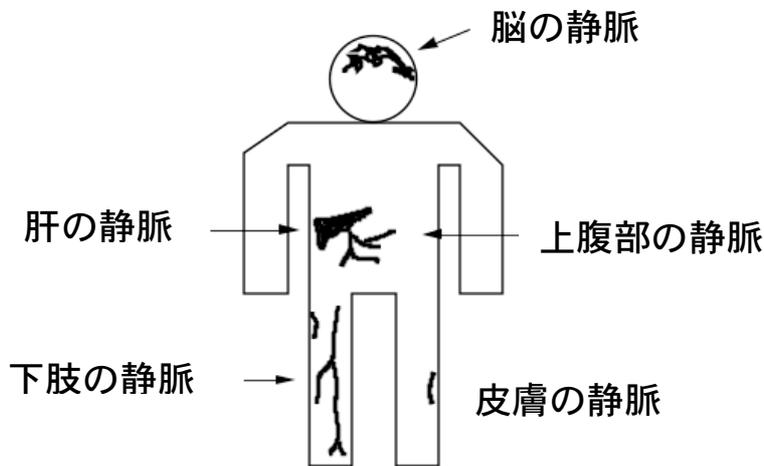


図7 PNH患者さんによくみられる静脈血栓部位

血栓症による症状は血栓の発生する部位によって異なります。例えば、肝臓の静脈で血栓が起これば肝臓が腫れ、かつ痛みを伴いますが、さらに腹水がたまると胃が大きくなったように感じる場合もあります。脾臓の静脈に血栓が起これば脾臓が腫れ、かつ痛みを伴います。胃の静脈に血栓が起これば、少なくとも初めのうちは胃部痛を起こします。腸管の静脈に起これば血流が不良となり腸管が壊死に陥ることもあります。

脳血管系の静脈に血栓が起これば激しい頭痛が起こり、しばしば脳の一部の働きが失われます。その結果、ものが見えにくくなったり、会話や動作が困難になることがあります。脳の血管の血栓症は、緊急治療を要する重篤な合併症の一つです。

血栓が皮膚の静脈に起こることもあります。皮下が赤く腫れて痛みを伴います。このような病変は治り難く、まれには全身におよび、かつ壊死を伴い、敗血症（病原菌が血液中に入る状態）を合併して皮膚が脱落する原因になることもあります。

PNHにおいて血栓症を誘発する因子として外科手術や妊娠、溶血発作などが知られています。腹部の手術を行うと手術部位の付近に血栓を起こす場合があります。妊娠中には非妊娠時に比べ血栓症を来しやすいことから、PNHの患者さんが妊娠を継続するのは困難なことがあります（「PNHと妊娠」の項参照）。尿の色が濃いとき、つまり溶血発作の時にも血栓症は起こりやすいことが知られています。

PNHの患者さんに血栓傾向が起こる機序の詳細は不明ですが、万一起こった場合には血液専門医を受診し、早急に治療する必要があります（「血栓症の治療」の項参照）。

怠け者の骨髄（骨髄不全）

前述したように、骨髄は赤血球・白血球・血小板のすべての血液細胞を生産する工場です。血液細胞の卵ともいえる“造血幹細胞”が自己複製を繰り返しながら一部が各血液細胞に分化していきます（図3）。この造血幹細胞に問題があって血液細胞が減る状態を“骨髄不全”といいます。多くのPNH患者さんは骨髄不全を伴っています。骨髄不全のなかでも以下の2つの病気がとくに重要です。

ひとつは再生不良性貧血（aplastic anemia）です。“a”は“無”、“plastic”は“形成”、“anemia”は“貧血”（実際には赤血球だけでなく白血球や血小板も減りますのでいささかの外れな病名という印象があります）。その多くは、自己免疫現象によって自分の骨髄が攻撃されるために造血幹細胞が減る病気です。

多くのPNH患者さんはこの再生不良性貧血を合併します。溶血発作のようなPNH特有の臨床症状が発現する前に再生不良性貧血を発症する患者さんがおり、その割合はアメリカ人の患者さんより日本人の患者さんに

おいてやや高い(日本人 38%、アメリカ人 29%)ことが知られています。ちなみに PNH の経過中に再生不良性貧血を合併する頻度は両者の間で変わりはありません(日本人 36%、アメリカ人 33%)。

もう一つは骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome)です。“myelo”は“骨髄”、“dys”は“不完全な”、“plastic”は“形成”、“syndrome”は“症候群”を意味します。これは内因的異常により造血幹細胞が、形が異常で成熟が障害された血液細胞しか作られなくなる病気です。PNH も骨髄が“不完全”になる病気ですから広い意味では骨髄異形成症候群の一つと言えるかもしれません。(骨髄異形成症候群と診断するためには血液細胞の形態に異常があることを示す必要があります。) PNH 患者さんの骨髄では、一見すると問題ないようにでも注意深く検査を進めていくと血液細胞の成熟障害が見つかります。白血球や血小板など一つの系統だけに問題がある場合もあれば、すべての系統に問題がある場合もあります。このすべての系統に問題がある患者さんの骨髄像は再生不良性貧血患者さんの骨髄と大変良く似ていることがあります。

このように PNH 患者さんが骨髄不全を伴う理由は今のところ不明です。これは将来解明されるべき重要な課題です。

PNH でみられるその他の症状

難治性の感染症

血液中の白血球は感染症を防ぐ重要な役割を担っています。白血球の表面には特殊な蛋白が存在し、体内に侵入して来た病原体と結合します。結合することにより病原体を自身の中に取り込み破壊します。PNH 患者さんの白血球ではその蛋白を欠いているために、病原体と戦う力が弱くなっている可能性があるといわれます。また、PNH 患者さんの中には顆粒を持った白血球(顆粒球といいます)の数が低下している方がいます。通常、顆粒球数は 2,000 / μ l 以上ですが、1,000 以下になると感染症(特に細菌性)の危険性が高くなります。500 以下ではさらにそうです。約 4 人の患者さんに 1 人の割合で顆粒球数が低下しています。日本の患者さんはアメリカの患者さんより白血球数が低い傾向にあるようです。しかしながら、ほとんどの患者さんは心配するほど感染に対する抵抗力は低下しておらず、特別な予防策が必要というわけではありません。ただし、高熱がでた時は医師にすぐに相談するなどの対応が必要です。

食道痙攣

PNH 患者さんの多くで物を飲み込みにくいという嚥下困難の訴えがあります。時にはつばを飲み込むだけで痛みを感じることもあります。この嚥下困難は口と胃の間にある食道の筋肉が痙攣を起こすことによって発生します。ヘモグロビン尿と同じく午前中に強い傾向があるため、溶血と密接

な関連があると考えられています。

痙攣が発生すると、食物が胃まで到達できず胸の奥でつかえたような感じがしたり、強い圧力のために食道を傷つけたりすることがあります。痛みを感じるほど強い痙攣の場合は、普段の9から10倍の圧力が発生しているとする報告もあります。

この食道痙攣の原因はよくわかっていませんが、筋肉を弛緩させる働きをもつNO(一酸化窒素)が減少するためではないかと言われます。NOは、赤血球から遊離したヘモグロビンと非常に結合しやすい性質を持っています(図5)。PNHの患者さんでは赤血球破壊によりヘモグロビンが遊離されるため、局所のNOが吸収されて減少してしまいます。このため食道筋肉の弛緩が困難になり、食道の痙攣が発生すると考えられています。痙攣による痛みを軽減するためには、NOを供給する作用のあるニトログリセリンやバイアグラが有用です。また、暖かい飲み物を摂取することにより痛みが軽減されることを経験的にご存知の方もいます。お薬が必要なほどの嚥下困難はまれですが、マーロックスのような粘膜保護剤や軽い抗不安薬の服用によっても少し楽になります。

男性機能低下

男性のPNH患者さんでは、ヘモグロビン尿がみられる時に、男性機能の低下(インポテンツ)、勃起不全を自覚する人が多いようです。この男性機能低下は、食道痙攣と同じくNOのヘモグロビンによる吸収・低下が関与していると言われ、NOを供給する作用のあるバイアグラによって軽減されます。

白血病

PNH患者さんは健常人に比べて白血病になりやすい傾向があります。白血病に至る場合は、PNH発症から5～7年以上経過した時期に多いようです。PNHに合併する白血病は、通常の白血病に用いられるお薬に反応が乏しく治療が難しいとされますが、実際にはまれな合併症です。

黄疸

PNH患者さんの中には黄疸が現れる方がいます。赤血球が破壊され血液中のビリルビン値が高くなるためですが、その程度は概して軽度です。しかし、肝炎や胆石などを合併すると黄疸も強くなります。黄疸は外見上、皮膚(特に手掌)、眼球結膜(瞳のまわりの白い部分)で観察できます。この中で結膜が最も観察に適した場所です。水分を多く取ると尿中にビリルビンが排出されて黄疸が軽減します。

PART IV. PNHの治療

最近まで、PNHの治療はほとんど経験に基づくものでした。つまり、科学的に検証されたものというよりは、試行錯誤の中で見つけられた治療でした。PNHの赤血球がどのように壊されるかが分かり、それに基づく新しい治療薬（エクリズマブ）が米国や欧州連合で認可されるに至り、こうした状況は変わりつつあります。しかしこのような新しい治療薬の出現にもかかわらず、根本的な治療法は骨髄移植だけなのです。こうした限界はありますが、病気に対して出来ることはいくつもあります。表2に現時点で可能な治療法のまとめを示します。

表2 PNH治療法のサマリー

治療法	適応
造血刺激剤 アンドロジェン/蛋白同化ステロイド エリスロポエチン	低形成貧血（再生不良性貧血）を伴う PNH 低形成貧血（再生不良性貧血）または腎不全を伴う PNH
免疫抑制剤 ATG, シクロスポリン	自己免疫による骨髄不全を伴った PNH
抗溶血剤 エクリズマブ※、プレドニゾン※※、 アンドロジェン、蛋白同化ステロイド	溶血を伴う PNH
抗凝固剤 ヘパリン、ワーファリン	血栓を伴う PNH
輸血	他の治療に反応しない貧血を伴う PNH
鉄剤	鉄欠乏を伴う PNH
骨髄移植 ※※※	小児の PNH。命に関わる血栓症や、他の治療に反応しない重度の貧血を伴う PNH

※ 日本ではまだ保険適応になっていない

※※ 3-4週間以上にわたる大量投与は避けるべきである

※※※ HLA が完全に一致した同胞ドナーが望ましい

骨髄移植

PNHは骨髄の異常細胞によって起きる病気ですので、悪い骨髄を良い骨髄で置き換えればよいのではと考えるのはもっともなことです。骨髄移植または造血幹細胞移植によってこれは可能ですし、実際多くのPNH患者さんで有効でした。しかしながら、骨髄移植または造血幹細胞移植には、その

危険性からいくつかの制約があります。まず移植された骨髄が患者さんに生着（しっかり根付くこと）しないことがあります。次に提供される（つまりドナーの）骨髄の、移植の相性を示す標識（HLAタイプ）は患者さん側のHLAタイプとぴったりに一致させる必要があります。さもなければ、移植片対宿主病（GVHD）という重症の合併症を引き起こします。このためには多くの場合、HLAの一致した血のつながった兄弟姉妹がいて、しかもその人が骨髄、あるいは造血幹細胞を提供する意志があることが必要となります（こうしたドナーを“適合同胞ドナー”といいます）。血縁でないHLAの一致したドナー（“適合非血縁ドナー”）も骨髄バンクで探すことは出来ますが、移植の合併症が起きる危険性は血縁ドナーの場合よりも高くなります。45歳以上の患者さんは、一般的に通常の骨髄移植に耐えるには年齢が高すぎると考えられていますが、“ミニ移植”と呼ばれる新しい移植の手法（病気の骨髄をなくすための移植前処置を、通常の骨髄移植のものより弱くしていることから“ミニ”と言われます）であればこれに耐えることができ、効果も通常の移植と同様であることが分かってきました。骨髄移植に伴う患者さんの肉体的、精神的、また経済的な負担の大きさは相当なものですから、成人への骨髄移植は普通、よほど病気がひどい場合——命に関わる血栓症を伴う場合や輸血依存性の溶血発作を伴う場合——に限って行われます。

エクリズマブ (Eculizumab)

PNHの貧血は、補体による赤血球破壊（溶血）が主な原因であることから、補体の活性化を抑制する薬があれば、溶血を防ぐ効果が期待されます（図5）。このような作用を期待して開発されたエクリズマブという新しい薬が、既に欧米で導入され、大変良好な成績をおさめています。エクリズマブは、補体の主成分であるC5と呼ばれる蛋白に特異的に結合する抗体で、溶血を十分に抑制します（図5）。投与を受けた患者さんは、溶血発作から開放され、輸血回数を減らすことができるため、生活の質が著しく改善することが知られています。最近では、溶血以外にも、重篤な合併症である血栓症を防ぐ効果もあることが明らかになりました。また副作用も少なく、多くの患者さんは治療に耐えられることがわかっています。

エクリズマブは補体の反応を阻害することで溶血を防ぎますが、補体に弱い異常赤血球（PNH赤血球）を減少させたり、取り除くことはできません。むしろ、治療中はPNH赤血球の破壊が抑制されるため、PNH赤血球の比率は増加します。もし、このような状態でエクリズマブが中止されますと、やがて薬の効果が消失し、再び溶血が起こります。これを防ぐには、2週間毎に静脈注射を受ける必要があります。このような定期的なエクリズマブ投与は、確かに溶血を防ぎますが、一方で本来の補体の働きである免疫の作用も有る程度弱めてしまいます。特に補体が働かないと、髄膜炎

菌と呼ばれる細菌の感染を受けやすくなるため、エクリズマブ治療を受ける患者さんには、あらかじめ髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があります。また妊婦さんへの安全性は確かめられていませんので、エクリズマブ治療中の女性患者さんには避妊が強く望まれています。

エクリズマブは、すでに欧米ではPNHの正式な治療薬として認可され、多くの患者さんに福音をもたらしています。日本では、平成19年度に限られた病院で試験的な治療（これを治験（ちけん）と言います）が開始されており、そう遠くない将来に保険診療で利用可能となることでしょう。

副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロンと呼ばれる副腎皮質ステロイド薬がPNH溶血のコントロールに用いられることがあります。比較的多い量のプレドニゾロン（~1.0 mg/体重 1kg あたり/日）を用いることで、速やかに溶血が抑えられる場合があります（例えば夕方内服すると翌朝にはヘモグロビン尿が軽快）、恐らく補体の活性化を抑制する作用があるのではないかと考えられています。しかし、溶血を抑制するためにプレドニゾロンを内服し続けると、深刻な副作用（例えば骨粗鬆症、感染症、浮腫、肥満、皮膚の菲薄化、高血圧、糖尿病等）が出現する危険性があります。通常は、10 mg/日以上プレドニゾロンを3~4週間以上内服すると副作用が出やすくなります。これを避けるために、中等量（20~40mg/日）のプレドニゾロンを1日おきに内服する方法もあります。しかし、強い溶血が起こった場合（これを溶血発作と呼びます）は、1日おきのステロイドでは効果が乏しいため、増量して連日内服を試みる場合もありますが、それも1週間が限度のようです。溶血発作時は、急性腎不全など重篤な合併症の危険性もありますので、まず病院を受診し、医師の監視・指導のもとで急性増悪期の治療を受けるようにして下さい。

なお、専門家の中には副腎皮質ステロイド薬の有効性には疑問が残るとする意見もあり、副作用を避けるためにプレドニゾロンは積極的に使用されない場合もあります。

蛋白同化ステロイド薬

男性ホルモンの作用をもつステロイド薬（これを蛋白同化ステロイド薬と呼びます）がPNHの貧血治療に用いられることがあります。特に骨髓での造血が低下している場合に有効とされています。副作用として、肝障害、女性の場合男性化（多毛、嚙声など）、男性は前立腺肥大などが知られており、専門医による注意深い経過観察が必要です。

輸血療法

もともと赤血球の役割は、身体の隅々に酸素を運搬することです。貧血が進みますと、酸素不足のためとても疲れやすく、いつもより身体が休みを要めるようになります。また、頭痛、目のかすみ、めまい、頭のふらつき、唇の蒼白なども酸素不足に伴う症状です。一方、この酸素不足を補うために、心臓はたくさんの血液を全身に送り出そうと懸命に働くため、少し動いただけでも動悸を強く感じたり、息切れが生じたりします。もし狭心症や心不全など心臓に持病を持つ人は、貧血によって心臓の負担が増すため、心臓病そのものが悪化する場合があります。このように、貧血による症状のために日常生活が制限されたり、心臓病など合併症の悪化が予想される場合は、赤血球の輸血が必要になってきます（貧血の指標であるヘモグロビン濃度が7 g/dl 未満のことが多いようです）。

赤血球輸血には、アレルギー反応や肝炎ウイルスの感染など、稀ですが危険性を伴うことが知られています。これはPNHにおいても同様であり、一般的な危険性については医師から十分説明を受けて、納得したうえで輸血を受けるようにして下さい。また、PNH 特有の危険性として、赤血球輸血により溶血が悪化することがあります。もしこのようなことがあれば、生理食塩液で血液を洗浄し赤血球のみにした輸血製剤（洗浄赤血球と呼ばれます）を用いることで溶血の悪化を防ぐことができます。

鉄剤

赤血球の中に存在するヘモグロビンは鉄を含んでいます。溶血により大量の赤血球が血管内で破壊されると、腎臓からヘモグロビンが尿とともに排泄され、いわゆるコーラ色をしたヘモグロビン尿となりますが、この時、同時に鉄も失われているのです。そのため、多くの患者さんは、食事から摂取する鉄では間に合わず、鉄欠乏状態になります。鉄は元来、骨髄の中で赤血球が産生されるのに必要な成分であり、これが不足すると赤血球産生がうまくいかず貧血が進みます。つまり、PNH では溶血による貧血に加えて、鉄欠乏による貧血も加わり、貧血が悪化していることがあります。このような場合は、鉄剤を内服しますと、赤血球造血が回復してきて貧血の改善に役立ちます。ただし、補体に弱い PNH 赤血球も同時に増えてきますので、その分、溶血が悪化することもあり注意を要します。特に初めて鉄剤を内服するときは、医師とよく相談しながら、少ない量から内服するように心掛けましょう。

葉酸

PNH 患者さんの骨髄では、貧血を改善しようとして赤血球造血が盛んになっています。葉酸はビタミンの一種で、鉄と同じように赤血球産生に必要な成分であり、これが不足すると貧血を悪化させます。鉄とは異なり、葉

酸は体外に失われることはないため、通常の食事（葉酸は野菜や果物に多く含まれます）で必要な量は摂取できていると思われませんが、万が一、不足するような場合は内服する必要があります。

その他

PNHの貧血を改善するために、エリスロポエチンと呼ばれる赤血球造血ホルモンが使用されたり、脾臓の摘出手術が行なわれたりすることがありますが、特殊な場合に限られます。

血栓症の治療

PNHの合併症の1つである血栓症の予防と治療は重要な課題です。このやっかいな合併症を引き起こすしくみがかつとわかってくると、その治療ももっとうまくいくと思います。

現在、PNH患者さんに合併する血栓症に対しては、ヘパリンやワーファリンといった抗凝固剤と呼ばれる薬を用いて血液が固まりにくくする治療が行なわれます。ヘパリンは、ワーファリンよりも早く効果が出現し、血栓のでき始めにまず使用すべき薬ですが、注射する手間がかかります。外国ではヘパリンを自己注射することもあります。骨の弱体化(骨粗鬆症)を早める危険性があるため、長期使用は好ましくありません。一方、低分子ヘパリンと呼ばれる特殊なヘパリン製剤は、骨の障害を起こさず長期使用に向いていますが、PNHにおける評価は確立していません。

ワーファリンは飲み薬ですが、その量はきめ細かに調整する必要があります。必要量は、プロトロンビン時間（または、その国際標準比 (INR)）と呼ばれる検査値をみて決定されますが、必要量は状況によって変動するため定期的な検査が必要です。

重篤な合併症に、肝臓の静脈に血栓ができて詰まってしまうバッド-キアリ(Budd-Chiari)症候群という病気が知られています。急性期に組織プラスミノゲン活性化因子と呼ばれる血栓を溶かす薬剤を用いると、劇的な効果を示し救命できた方もいます。また、一時的に血液が固まりやすい状況の場合、例えば、外科手術後、出産、何らかの理由で安静時間が長くなるなど、血栓予防のためにヘパリンが使われることがあります。

PNHで血栓ができやすい理由はよくわかっていませんが、最近、溶血の強い患者さんほど血栓もできやすいことがわかってきました。そのような場合は、ワーファリンによる血栓予防を推奨する欧米の専門家もいますが、血栓症の合併が少ない日本ではまだ確かなことはわかっていません。また、最近開発された溶血抑制剤（エクリズマブ）が血栓症も抑える効果があると報告されており、期待を集めています。

感染症の治療

PNH 患者さんの感染症と PNH でない方の感染症との間に基本的には違いはなく、通常は同じように抗生物質で治療されます。しかし、PNH 患者さん特有の注意点が 2 つほどあります。

ひとつは PNH 患者さんでは骨髄不全による白血球減少があるかもしれないということです。白血球、中でも顆粒球はいわば“細菌と戦う兵隊”ですので、これが少ないと感染症が重症化します。したがって高熱（38℃以上）が出た場合には患者さんはその日の中に主治医に相談すべきです。顆粒球減少が確認されれば顆粒球コロニー刺激因子という顆粒球を増やす薬が使用されます。

もうひとつは、PNH 患者さんでは赤血球の補体感受性が亢進しているということです。予防接種は、ある免疫反応だけを選択的に強化する（たとえばはしかの予防接種ならはしかに対する免疫反応だけを強化する）ものですが、免疫能が賦活されると補体の活性が一時的に高まります。PNH 患者さんの赤血球は、GPI アンカー型蛋白である補体防御因子を欠損しているため補体感受性が亢進しています。このため補体活性が高まると溶血が起こる可能性があります。多糖類を含んでいる肺炎球菌ワクチンを繰り返し接種された PNH 患者さんに重篤な溶血発作が起こったという報告がありますので、このような予防接種を受ける際には十分注意する必要があります。

怠け者の骨髄（骨髄不全）の治療

多くの PNH 患者さんは骨髄不全を伴っています（怠け者の骨髄（骨髄不全）参照）が、その程度はさまざまです。血球減少が軽度であれば日常生活には何ら影響はありません。しかし、再生不良性貧血を合併していると易感染・出血・心不全などの危険性が高くなるため、溶血発作や血栓症などとは別に対策を講ずる必要があります。骨髄不全の治療には主に 2 つの薬剤が使われます。

ひとつは抗ヒト胸腺細胞グロブリン（antithymocyte globulin, ATG）です。ATG は、ウマもしくはウサギにヒトの胸腺細胞やリンパ球（これらの細胞が再生不良性貧血の免疫異常に関わっています）を接種してそれらの細胞に対するポリクローナル抗体を産生させ、それを製剤化したものです。再生不良性貧血患者さんに対する ATG 単独での奏効率は 30～50% です。PNH を合併していても治療効果は同等ですが、ATG によって PNH 赤血球が増加したために溶血がかえって強くなる場合があります。再発に対しては ATG が再投与されることもあります。重篤なアレルギー反応を避けるため、再投与の際には通常ウマ ATG ではなくウサギ ATG が用いられますが、ウマ ATG が再投与された場合でも副作用の発現頻度に有意差

はないとされています。再投与の際には、副作用予防のために高用量のステロイドが使用されます。

もうひとつの薬剤はシクロスポリン (cyclosporine A, CsA) です。再生不良性貧血の治療では通常 ATG とともに使用されます。最近の興味深い報告によると、PNH 血球が検出される再生不良性貧血患者さんでは ATG+CsA 療法の奏効率は約 90%とされています。一方、治療後約 10% 程度の患者さんでは、微少であった PNH 血球が増加し溶血発作等の臨床症状を示すようになるといわれています。PNH 患者さんに対する CsA 単独療法に関しては現在のところ大規模な臨床成績はありませんが、非常に有用であったという少数例の報告は存在します。

PNH患者さんの妊娠

PNH 患者さんが妊娠すると、しばしば合併症を起こします。母体における血栓症は憂慮される問題で、自然流産も起きます。PNH 患者さん 38 人の報告では、合併症のない妊娠は 1/3 しかありませんが、生命を脅かすほどの合併症はまれであり、出生後の新生児の成長は良好のようです。日米の比較研究では、PNH 患者さんの妊娠は危険であることが確認されました。米国デューク大学病院では、5 人の PNH 妊婦さんが出産を経験しましたが、4 人が妊娠中に血栓症を合併し、何も合併症を起こさなかったのはアジア (ベトナム) 系の 1 人のみでした。一方、日本では 8 人の PNH 妊婦さんから 14 人の赤ちゃんが生まれていますが、米国の例とは対照的に、血栓症を合併したのはわずか 1 人のみでした。

妊娠を希望する場合は、事前に主治医とよく相談すべきです。なぜなら、年齢、全身状態、血栓症の既往、造血障害の程度、PNH 細胞の量、溶血性貧血の重症度、そして、民族性などの諸因子が妊娠後の結果を左右するからです。

もし妊娠したならば、直ちに主治医に連絡しましょう。ちなみに PNH 女性患者さんの 15%は妊娠中に診断されています。PNH の妊婦さんは、血液専門医の協力のもと、経験豊かな産婦人科医の診察を受ける必要があります。一般に欧米ではヘパリン(低分子ヘパリンがよい)による血栓予防の治療が妊娠後直ちに開始され、分娩まで続けられます。分娩時はいったん中止されますが、分娩後に安全が確認され次第、直ちにヘパリンが再開され、通常は 6 週間ほど継続されます。なお、分娩後 (産褥期)はヘパリンの代わりにワーファリンを使用してもかまわないとされています。日本人では血栓症の発生は少ないので、血栓予防をどの程度行なうべきかは今後の課題とされていますが、補体感受性 (PNH) 赤血球の割合が高い患者さんは、欧米人の妊娠と同様の危険性を有する可能性もあり、血液専門医と十分に相談されることが望ましいでしょう。一般的には経膈分娩が推奨され、生まれた新生児には特に問題はありません(PNH は遺伝性疾患ではないの

ですから)。

PNH の予後 (これから自分に起こることは何?)

患者さんが自分の病気で一番知りたいことは、その病気が自分の生活に与える影響やどのくらい長生きできるかです。残念ながら、たいていの場合、医師はその質問に十分には答えられません。しかし、いくつかの一般的な指針が作られています。ただし、注意しなければならないのは、指針が患者さん全体の解析から作られたものであることで、一人ひとりの患者さんには必ずしも当てはまるわけではないことです。

特に PNH の病態には個人差がありすぎるため、予後 (どのくらい健康に生活できるか、どのくらい病気に煩わされるか) を予測することは難しいのです。PNH を発病してから亡くなるまでの平均期間は、アメリカのデューク大学の検討では 19 年、日本の検討では 32 年でした。この期間に悪い影響を与える要因は、年齢が 50 歳以上であること、診断されたとき白血球/好中球が少ないこと、ひどい感染症を合併していることです。また、アメリカやヨーロッパの患者さん (アジア人ではない患者さん) では 血栓症も生命予後に悪影響を与える重要な因子となります。

PNH は日単位や月単位ではなく、年単位で持続する慢性の病気です。だから、PNH は慢性疾患でみられる特徴がすべてみられます。つまり、

1. ほとんどの患者さんは、病気にかかっていることがいやになります。確かに、その病気が、患者さん達に何らかの形の制限を加えます。しかし、たとえその病気が軽いものであっても、多くの患者さんはそれがなければ普通の生活が難なく送れるのと思うでしょう。
2. ほとんどの患者さんは、病気を発病すると“怒り”を感じます。“何で、私が?”と思いますが、答えが出せないのです。もしその答えがみつからないと、この“怒り”は 上記の 1 とあまって“うつ状態”を引き起こします。
3. 患者さんご本人だけではなく、ご家族もこの病気の治療に協力し合えたときに、その治療は最大の効果を現します。つまり、いろいろな合併症があることを認識し、治療の重要性を理解し、この病気が理解できるように、この病気についてよく勉強しなければならないということです。このパンフレットの大きな目的はその能力を引き出すことなのです。
4. 慢性疾患を患ったすべての患者さんと同じように、PNH の患者さんには注意深い医師の診察が必要です。病気の重さで診察の期間は異なりますが、定期的な診察が必要です。それは月単位のことでもあれば、もっと頻繁に診察を受けた方が良いこともあります。

ある症状を自覚したとき、医師の診察を受けることは さらに重要です。図8に示す症状が、最も気をつけるべきものです。もしこれらの症状のうちいずれかがみられたら、患者さんは医師の診察を受けなければなりません。また、いつもとは違った症候に気がついたら、すぐに医師と連絡を取るのがよいでしょう。



図8 PNHの患者さんは定期的な通院が必要です。

この図のような症候がPNHではみられます。この症候のなかのどれかが悪くなるか、今までみられなかった症候がみられたら、医師に相談すべきです。

多くの他の慢性疾患と異なり、PNHは自然に改善することがあります。これは血液中の異常細胞が徐々に減少することを意味します。これがみられるとしたら、発病後7から25年の間です。このことを知るためにも、異常細胞数をしっかりと見ていく必要があります。

長い期間、ほとんど何の合併症もみられないPNHの患者さんもいます。治療の目的はこの病気が患者さんを不自由に行っている病態や症状を軽減することです。このような患者さんの場合は、おそらく生命予後は普通の人と変わらないでしょう。

また、血栓症や“骨髄機能低下”による合併症は生活の質を悪化させるだけでなく、生存期間も悪化させます。これらの合併症がみられる患者さんは十分な治療が必要です。今後、我々が研究を重ね、解決しなければならない問題です。幸いに最近、この分野の研究は大きな進歩がみられています。

まれですが、PNHの患者さんが白血病を合併することがあります。その場合、生命予後は極端に悪くなります。この白血病はあまり治療に反応せず、またとても進行が早いといわれています。

まとめると、他の病気と同じように医師はPNHの患者さんがどのくらい生きられるかを正しく言い当てることはできません。ただし、多くのPNHの患者さんは普通の人と同じくらい、長生きできますので、すべての患者さんは健康な人と同じように人生を過ごしていこうと行動するのがよいと思います。

小児や若年者のPNH

小児や若年者もPNHになることがあります（PNH患者さんのうち約10%は21歳以下です）が、しばしば誤って診断され、適切な治療を受けずにいます。アメリカのデューク大学で26人の小児、若年PNH患者さんを調査したところ、成人のPNHと多くの共通点があることが分かりました。症状として溶血発作や骨髄不全、血栓症が目立ちましたが、ヘモグロビン尿は若年者にはあまり見られませんでした。免疫抑制療法（ATGやシクロスポリンなど）を受けた9人の患者さんのうち、6人におおむね良好な効果が得られました。しかしながら、長期的な予後は良くないことが多いため、もし白血球の型であるHLAが一致する兄弟姉妹がいるのであれば骨髄移植が勧められます。もしいなければ、骨髄バンクや臍帯血バンクを通してHLAの一致したドナーを見つけ、移植することも考えられます。オランダの最近の報告では、11人の骨髄不全を起こしたPNHの子供のうち、5人が骨髄移植を受け、4人が現在も生きているとのことでした。（5人のうち3人は骨髄バンクから、2人は家族からHLAが一致した骨髄を移植されました。）

国や人種による病気の違い

アメリカ人（白人、黒人、ヒスパニック）とヨーロッパ人のPNHの発症の仕方や病気の進み方は、アジア人やオセアニアの人々と比べて異なっているようです。一般的に骨髄不全がアジア人やオセアニアの人々によく見られるのに対し、血栓や感染症、妊娠合併症などはアメリカ人とヨーロッパ人によく見られます。こうした違いがなぜ見られるのかの理由はよく分かっていませんが、治療の際はこうした違いを考える必要があります。

PNH 患者さんの登録制度と、今後どう病気と関わっていくかについて

患者さんがより良い治療を受けるためには、注意深い科学的な研究が欠かせません。しかし PNH に伴うさまざまな問題を科学的に適切な方法で研究するには、PNH の患者さんの数が少なすぎるのです。(治療が効いているのかどうか統計的に判断するには、ある程度の人数が必要なのです) この問題を解決し、PNH の病態、治療法、その効果についての広い情報を得るために、国際 PNH 患者登録システム (International PNH Registry) が最近設立されました。この登録システムについては以下のインターネットサイトで見ることが出来ます。(www.pnhregistry.org) 是非主治医と相談してみてください。

科学的にきちんと研究されなければならない重要な問題は以下のようなものです。

1. PNH によって起こる血栓症の治療ガイドライン
2. 骨髄移植のガイドライン
3. 抗体治療薬 (エクリズマブ) 使用のガイドライン
4. PNH 患者さんの妊娠におけるガイドライン
5. PNH の症状や病気の進み方が国や人種によってどのように異なるのか

患者さんとそのご家族、友人がより詳しい PNH の情報を知りたいときは・・・

国内サイト

病気について： 難病情報センター

http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/116_2_i.htm

厚労省 特発性造血障害に関する調査研究班

<http://www.iichi.ac.jp/zoketsushogaihan/>

J-PIG (日本 PNH 専門家会議)

<http://dukepnh.zansu.com/j-pig.html>

PNH 患者、家族の会： 再生つばさの会

<http://www.xyj.co.jp/tsubasa/>

PNH 患者さんの運営サイト

<http://www.geocities.jp/yutakatana/>

海外サイト：

病気について： www.PNHSource.org

デューク大学のページ： <http://www.dukepnh.zansu.com/>

PNH 患者支援サイト (海外)： www.pnhdisease.org

www.aamds.org

深謝

2003年7月30日に亡くなられた PNH Support Group の創始者である Mrs. Rebecca Gaskin さんのメモリーとして、このガイドブックを捧げます。著者らは、存命中のそして今は亡くなられた PNH 患者さんの勇気、優美、ユーモアから多くのインスピレーションを頂きました。この領域の進展は、彼らの献身的な寄与なしにはなし得なかったであろうし、これらの業績は彼らの寛大さによるものであります。

このガイドブックは、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の援助を得て出版されたものであります。

日本語版編集後記

ロス先生 (Dr. Wendell Rosse) は、1966年に米国ノースカロライナ州にあるデューク大学にて PNH 外来を開設され、1998年に退官されるまでに 400 例を超える PNH 患者さんを診てこられました。1991年に What is PNH? (PNHってどんな病気?) を自費出版され、多くの患者さんに情報を提供されてこられました。その後、デューク大学の PNH 外来はデキャストロ先生 (Dr. Carlross DeCastro) に引き継がれ、2002年よりはデキャストロ先生に加え、ロス先生、小児科で PNH 外来をされていたウェア先生 (Dr. Russell Ware, 現聖ジュード小児研究病院)、私 (西村純一) も加わり、1人の患者さんを4人の医師がチームとして診察する外来を開始しました。このデューク大学 PNH クリニックチームが中心となり、ユタ大学のパーカー先生 (Dr. Charles Parker) と協力し、2007年3月に What is PNH? の第二版を出版致しました。このガイドブックは、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の援助を得て、この第二版を J-PIG (日本 PNH 専門家会議) メンバーのボランティアにより、翻訳・編集され、厚生労働省“特発性造血障害に関する調査研究班”(班長 小澤敬也) の平成 19 年度班会議総会にて提示され、検討のうえ承認されたものです。

1993年に PNH の責任遺伝子として *PIG-A* 遺伝子が、大阪大学の木下タロウ博士一門により単離されました。その後の10数年のこの領域の研究は、日本が世界をリードしてきたと言っても過言ではありません。そのような経緯もあり、PNH は稀な疾患ではありますが、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業である“特発性造血障害に関する調査研究班”では、平成5年度より溝口秀昭元班長、小峰光博前班長、小澤敬也現班長に渡り、1つのテーマとして PNH が取り扱われています。

J-PIG (日本PNH専門家会議) 日本語翻訳ワーキンググループ

西村純一	(デューク大学医療センター内科/ 大阪大学医学部血液・腫瘍内科)
金倉 讓	(大阪大学医学部血液・腫瘍内科)
木下タロウ	(大阪大学微生物病研究所免疫不全)
七島 勉	(福島県立医科大学第一内科)
中熊秀喜	(和歌山県立医科大学血液内科)
中尾眞二	(金沢大学医学部細胞移植学)
川口辰哉	(熊本大学医学部感染免疫診療部)
井上徳光	(大阪府立成人病センター研究所分子遺伝学部門)
村上良子	(大阪大学微生物病研究所免疫不全)
杉盛千春	(金沢大学医学部細胞移植学)
堀川健太郎	(熊本大学医学部血液内科)
池田和彦	(福島県立医科大学第一内科)
長倉祥一	(国立病院機構熊本医療センター)
野地秀義	(福島県立医科大学第一内科)
植田康敬	(大阪大学医学部血液・腫瘍内科)
石原園子	(熊本大学医学部血液内科)
清木ゆう	(金沢大学医学部細胞移植学)
小澤敬也	(自治医科大学内科血液学部門/ 厚労省特発性造血障害に関する調査研究班班長)
小峰光博	(昭和大学藤が丘病院内科/J-PIG代表)