ランチョンセミナー

PNHの診断とマネージメント

大阪大学大学院医学系研究科　血液腫瘍内科学
西 村 純 一

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）は、補体介在性の血管内溶血、造血不全、血栓症を主徴とする後天性のクローン性造血幹細胞疾患である。PNH血球では、Glycosylphosphatidylinositolアンカー型蛋白（GPI-AP）の発現低下を認める。このGPI-APの合成異常に関わる責任遺伝子として、*phosphatidylinositol glycan class-A*（*PIG-A*）が木下一門によって発見され、PNHの病態解明は格段の進歩を遂げた。PIG-A変異を持ったPNH幹細胞がクローン性に拡大してはじめてPNH特有の症状を発現するわけであるが、このPNHクローン拡大の機序を理解するには、*PIG-A*変異だけでは十分説明できない。再生不良性貧血でみられる免疫学的機序や、付加的変異による増殖能優位性獲得の機序（我々は、脂肪腫などの良性腫瘍発症に関与する*HMGA2*遺伝子の変異に着目し研究をすすめている）などが提唱されているものの、いまだ結論には至っていない。PNHの診断にはGPI-AP欠損血球の証明が不可欠であるが、古典的に行われてきたハム試験や砂糖水試験は感度（5～10%）の面で劣る。最近は、CD59やCD55などに対する抗体を用いたフローサイトメトリー法が汎用されているが、日本PNH研究会では、赤血球については抗CD59+抗CD55抗体によるカクテル法（感度0.01%以上）、顆粒球についてはFLAER（遺伝子組換えアエロリジンと呼ばれる蛍光細菌蛋白で、細胞表面上のGPI-APのアンカー部分に特異的に結合する）という新しい試薬を用いた高精度法（感度0.01%以上）を用いた国内ネットワークの構築をめざしている。治療面では、造血幹細胞移植を除いて根治的治療法はなく、直面する病態、とりわけ溶血、血栓症を予防、治療する薬物療法には目ぼしい選択肢がなかった。補体阻害剤であるヒト化抗C5抗体エクリズマブがPNHの溶血治療薬として開発された。本邦でも第2相臨床試験（AEGIS）が行われ、2010年6月に販売承認に至った。本邦での成績もこれまでの欧米での成績と同様に、PNH溶血を著名に抑制し、患者QOLを劇的に改善した（Int J Hematol. 93, 36, 2011）。血栓の予防効果や腎機能の改善効果も期待させる成績であったが、今後のさらなる症例の蓄積と詳細な解析が待たれる。当初懸念された重篤な副作用は、今のところなさそうである。厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班（小澤敬也班長）では、PNH診療の参照ガイドの改訂作業を行っており、この中では疾患定義、診断基準、病型分類、重症度分類、治療指針などが取り上げられる。本講演では、これらの潮流をふまえて、自験例やエピソードも交えながら、この十数年の軌跡をレビューする。