

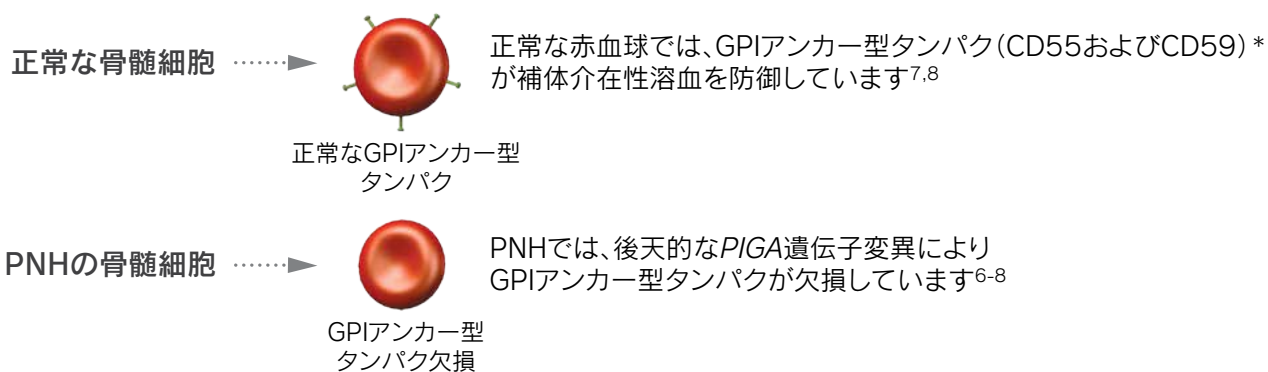
PNH

さまざまな合併症を伴う
慢性的な溶血性疾患です¹

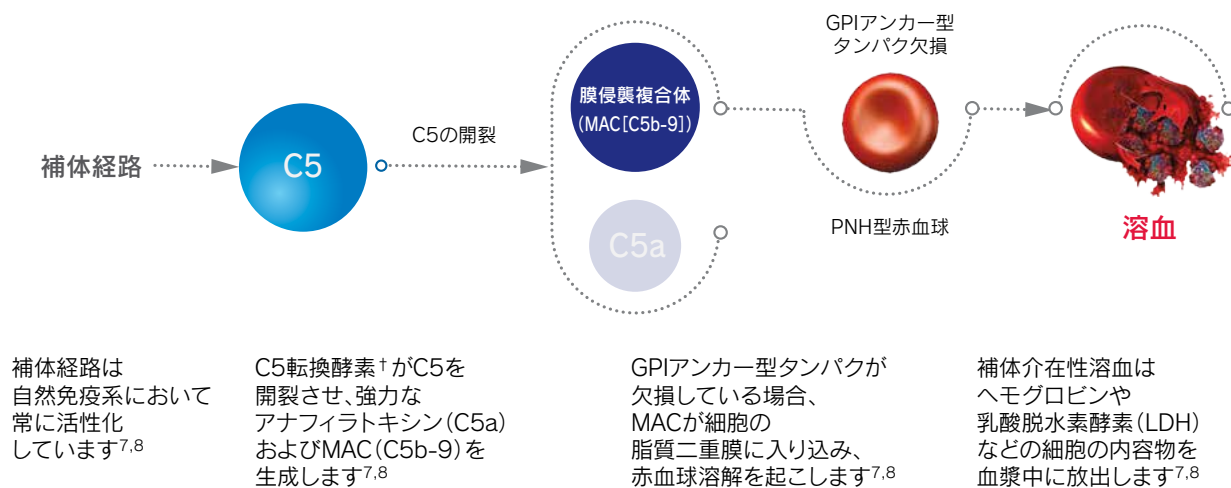
発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)を適切に管理するためには、
早期診断と治療が重要です²⁻⁵

PNHは補体介在性溶血を伴う慢性的な難治性疾患です⁶⁻⁸

PNHは造血幹細胞に由来する溶血性疾患です⁶⁻⁸



常に活性化状態の補体系が異常な赤血球を攻撃しています^{7,8}



細胞の簡略図の縮尺は正確ではありません。すべての段階や細胞株を記載したものではありません。

* 補体制御タンパクのCD55 (decay accelerating factor) とCD59 (membrane inhibitor of reactive lysis) は、それぞれC5転換酵素の形成と安定性を調節し、MACの形成を阻害することで補体経路を防御します。

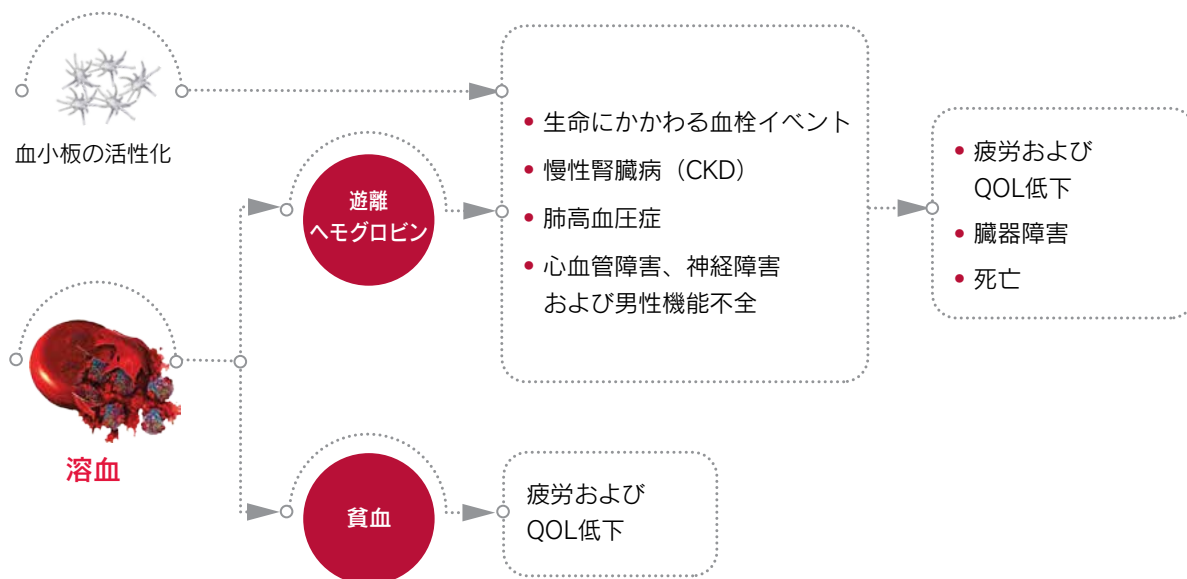
[†] C5転換酵素は補体経路を活性化および増幅させて最終的にMACを形成する酵素複合体です。

慢性血管内溶血を有する患者さんではPNHが疑われます⁶⁻⁸

PNHでは、溶血および血小板活性化によって引き起こされる合併症により重篤な転帰に至る可能性があります^{9,10}

- 血管内容血と血小板活性化はPNH患者さんの合併症や死亡の主な原因です^{9,10}
- PNHにおける血小板活性化の原因¹¹：
 - CD59欠損およびC5b-9形成
 - 一酸化窒素の枯渇
 - 遊離ヘモグロビンの直接的な作用
 - 活性酸素種の増加
 - 内皮障害
 - トロンビン活性化

溶血および血小板活性化は全身性の合併症を引き起こす可能性があります^{9,10}



細胞の簡略図の縮尺は正確ではありません。すべての段階や細胞株を記載したものではありません。

抗凝固療法や輸血のみでは、溶血とその合併症予防には十分ではありません¹²

血管内溶血はさまざまな合併症を引き起こす可能性があります¹

PNHの徴候および症状（海外データ）



80% 疲労¹³



44% 腹痛¹³



88~94% 貧血¹⁴



38% 男性機能不全^{*13,16}



24% 嚥下障害^{13,15}



62% ヘモグロビン尿¹³



64% 呼吸困難¹³



47% 肺高血圧症¹⁷

- 42.1%および7.9%の患者さんで血栓症が死亡の原因になっているという報告があります（海外データ）^{14†}
- 7.9%および18.4%の患者さんで腎不全が死亡の原因になっているという報告があります（海外データ）^{14†}

既存の支持療法を受けているPNH患者さんの35%は診断から5年以内に重篤な転帰に至るという臨床データがあります（海外データ）¹

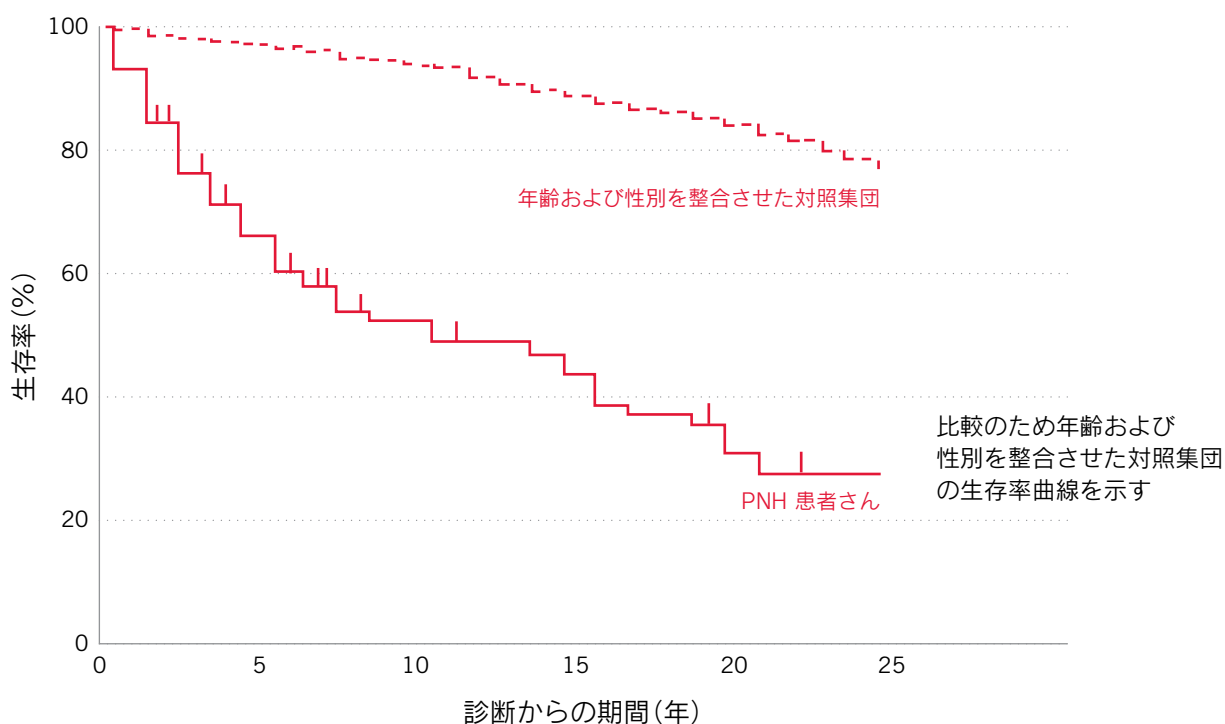
^{*}男性患者のみ（n=410）¹⁶

[†]米国および日本におけるPNH患者385例の臨床経過比較に関する疫学的分析：血栓症による死亡はDuke Universityで42.1%、日本人で7.9%であった。腎不全による死亡はDuke Universityで7.9%、日本人で18.4%であった。

疾病管理には徴候・症状の早期発見とPNHの早期診断と治療が重要です²⁻⁵

PNH 患者さんの35%は、診断から5年以内に重篤な転帰に至るという臨床データがあります（海外データ）¹⁸

PNH 患者さんの生存率曲線（対照集団との比較）¹⁸



Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258.

Copyright © 1995 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

試験概要：Hammersmith 病院（ロンドン、英国）で継続的に治療を受けている PNH 患者さん 80 例を追跡。PNH 患者さんは、当時の最善の対症療法（例：血栓症が認められた後の経口抗凝固薬治療や輸血など）の治療を受けていた。

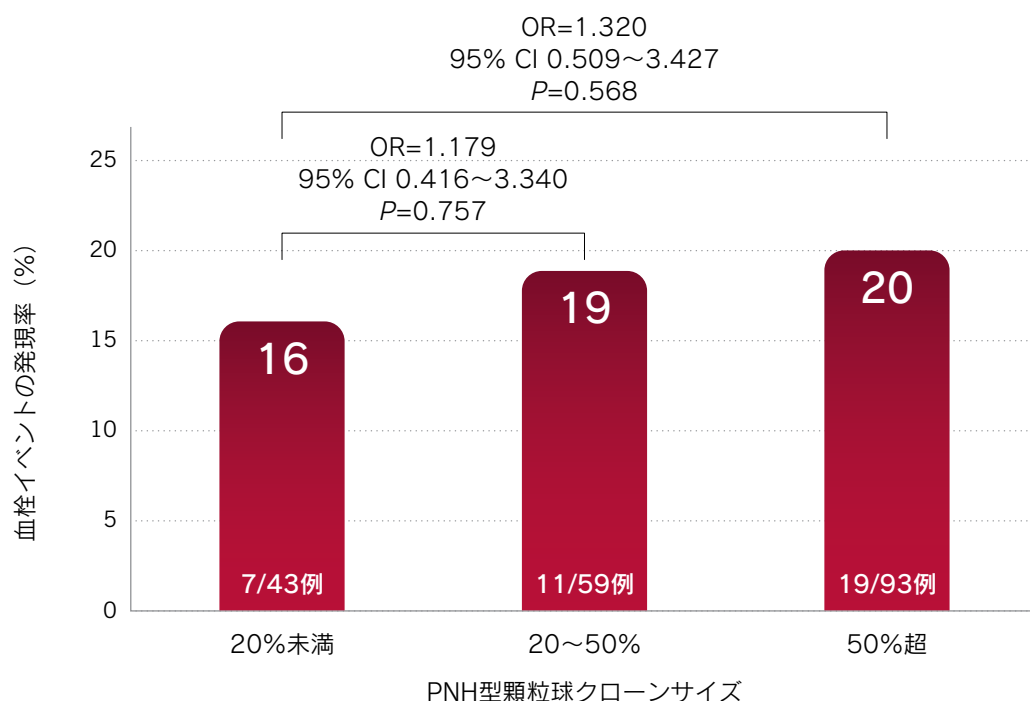
- 日本人 PNH 患者さんの約 20% は、診断されてから 10 年以内に死亡しており、日本と米国における PNH 患者集団の生存率曲線は、類似しています¹⁴

PNH は進行性の疾患です（海外データ）¹⁸

血栓イベントのリスクは、すべてのPNH患者さんに当てはまります (海外データ) ¹²

- PNH 型血球が20%未満でも血栓イベントのリスクがあります ¹²

血栓イベントの発現率は、PNH 型血球が50%超えの患者さんで20%、PNH 型血球が微少の患者さんで16%でした ¹²



Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97:749-757.

PNHにおける疾病負荷、血栓イベントの臨床的特徴および血栓イベントに関連するリスク因子を明らかにするため、韓国における全国レジストリから抽出した301例のPNH患者さんの医療記録に基づき後ろ向き解析した。

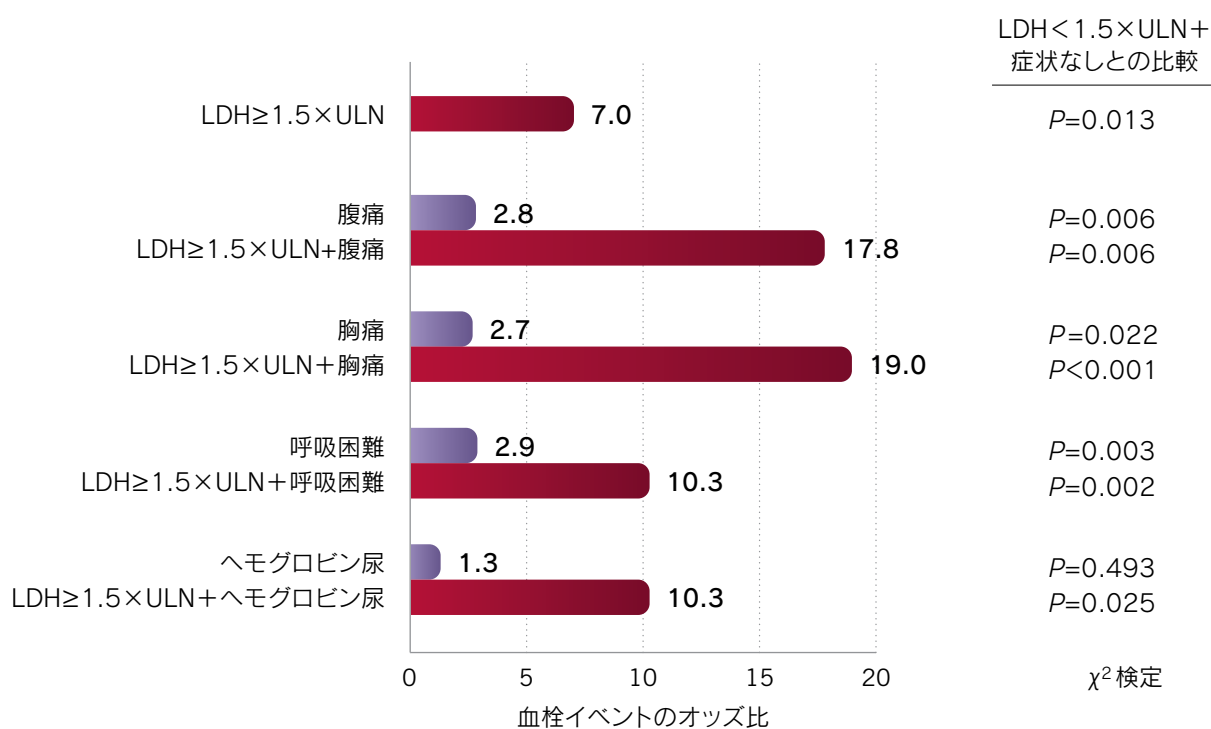
- PNH患者さんでは、血栓イベントの初発後、血栓イベントの再発リスクがあり、死亡率は5~10倍高くなるという報告があります (海外データ) ¹⁹
- PNH顆粒球クローンサイズが50%以上、またはLDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ の患者さんでは、血栓症の既往があることが報告されています (海外データ) ¹³

PNH患者さんの血栓イベントのリスクを特定するために、溶血の徴候および症状をモニタリングします ¹²

溶血の徴候および症状がみられる PNH 患者さんでは、 血栓イベントのリスクがあります (海外データ) ¹²

- PNH では、 $LDH \geq 1.5 \times ULN$ を指標とした溶血が疾患の初期の徴候となります ¹²
- $LDH \geq 1.5 \times ULN$ で腹痛や呼吸困難などの臨床症状が一つ以上みられる患者さんは血栓イベントのリスクがあります ¹²

溶血および臨床症状は血栓イベントのリスク増大に関連しています ¹²



Lee JW, et al. *Int J Hematol.* 2013;97:749-757.

PNH における疾病負荷、血栓イベントの臨床的特徴および血栓イベントに関連するリスク因子を明らかにするため、韓国における全国レジストリから抽出した 301 例の PNH 患者さんの医療記録に基づき後ろ向き解析した。
記載した症状がある PNH 患者さんと症状のない $LDH < 1.5 \times ULN$ の患者さんとを比較し、データをオッズ比として示した。

- PNH タイプ赤血球 (Ⅲ型) が 1% 以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断されます ²⁰

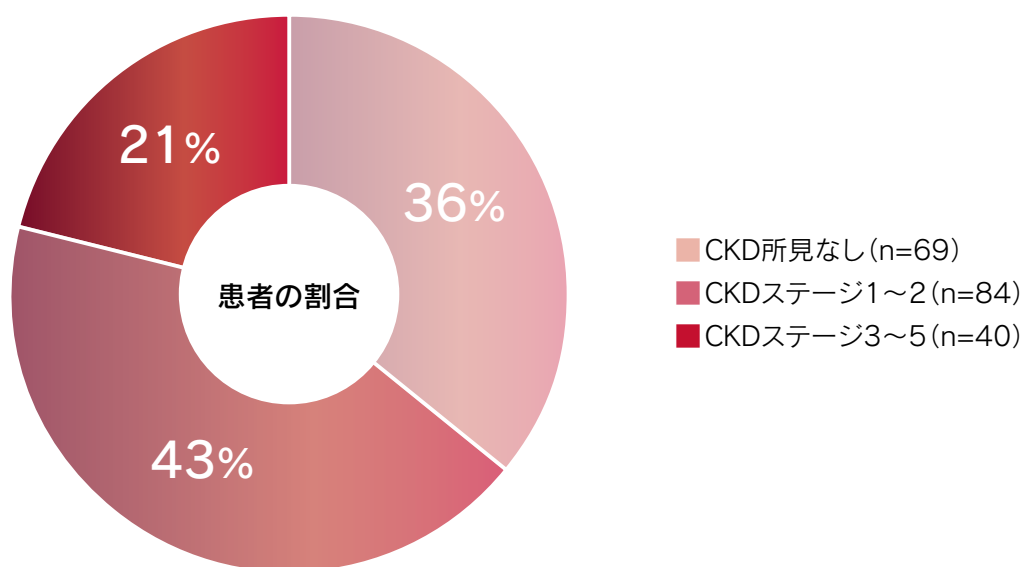
**PNH 患者さんにおいては、定期的に LDH 値を測定し、
PNH の臨床徴候および症状をモニタリングします ¹²**

ULN : 正常上限

PNH 患者さんでは、慢性的な補体介在性溶血が腎機能に影響を及ぼす可能性があります (海外データ) ²¹

- スクリーニング時の PNH 患者さんの 64% に慢性腎臓病 (CKD) の所見がみられました ²¹

スクリーニング時の CKD の有病率 * ²¹



Hillmen P, et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-550に基づき作成。

随時尿での蛋白尿または画像検査の異常所見により、腎機能低下または腎障害が確認された PNH 患者 195 例の臨床試験。

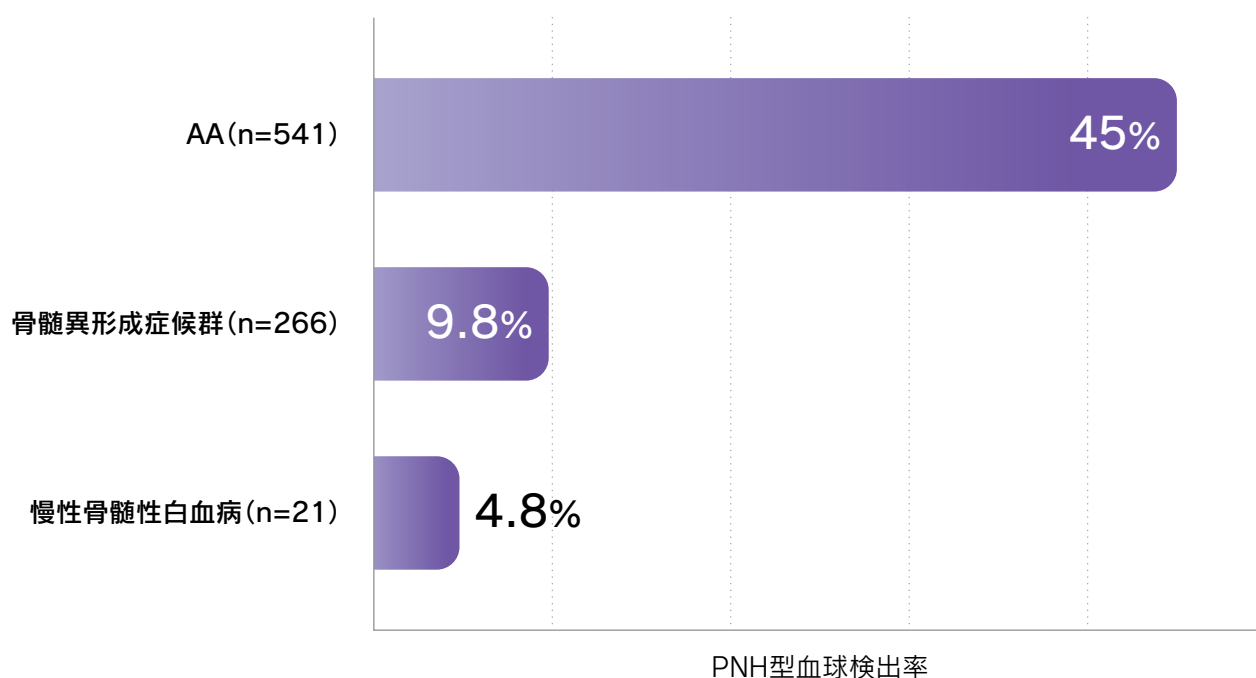
* 初回スクリーニング来院時に適用される米国腎臓財団の基準。

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative が定義した CKD のステージ：ステージ 1 (GFR > 90 mL/min/1.73 m²)、ステージ 2 (GFR 60 ~ 90 mL/min/1.73 m²)、ステージ 3 (GFR 30 ~ 60 mL/min/1.73 m²)、ステージ 4 (GFR 15 ~ 30 mL/min/1.73 m²)、ステージ 5 (GFR < 15 mL/min/1.73 m²)。

PNH 患者さんの 64% にみられる CKD の徴候を発見するために腎機能を評価します ²¹

骨髄機能不全症候群の中でも再生不良性貧血 (AA) では PNH 型血球がみられます (海外データ) ²²

AA 患者さんの 45% で PNH 型血球が検出されました ²²



Morado M, et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017;92:361-370に基づき作成。

多施設共同試験において末梢血検体 3,938 検体のうち診断時に PNH 型血球が検出された検体の頻度 (フローサイトメトリーによる PNH のスクリーニングの対象となる適応疾患別)。

PNH 型血球陽性は、2 種類以上の細胞において GPI 欠損細胞が全白血球の 0.01% 以上を占める場合と定義。

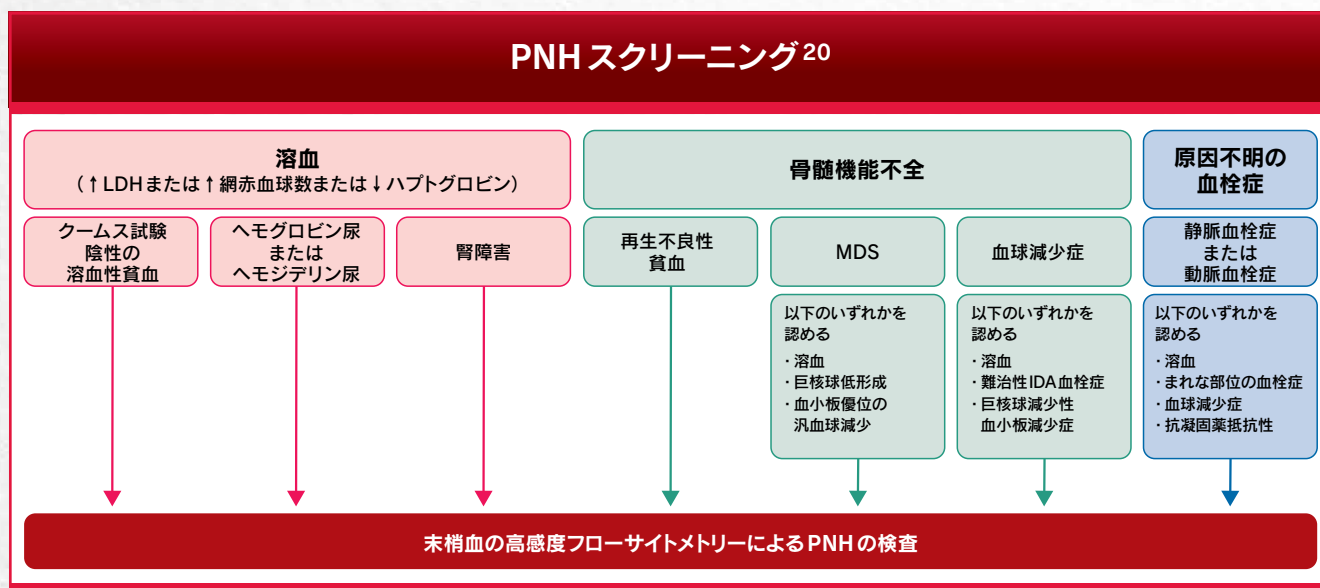
- 骨髄不全の患者さんでは、PNH クローンサイズが急速かつ予測不能に拡大することがあります ²³

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版では
PNH 型血球が検出された場合は、臨床所見の変化がなくても、
概ね 6 ヶ月～1 年程度の間隔での検査を推奨しています ²⁰

さらに「PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。
このため、骨髄不全患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して
高感度フローサイトメトリーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。」
と提言されています ²⁰

溶血所見、骨髓機能不全、原因不明の血栓症が認められた場合は、フローサイトメトリーによるPNH型血球のスクリーニングを行います²⁰

「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和1年改訂版」より



IDA：鉄欠乏性貧血、MDS：骨髓異形成症候群

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

- ICCSガイドラインおよび他の複数の専門家により、溶血所見、骨髓機能不全、原因不明の血栓症が認められるPNHのリスクの高い患者集団が明らかにされています^{6,22,24,25}

溶血所見、骨髓機能不全、原因不明の血栓症が認められる集団において 診断時にPNH型血球が検出された症例の頻度（海外データ）²²：

- クームス試験陰性の溶血性貧血 (n=382) - 18.6%
- ヘモグロビン尿 (n=73) - 47.9%
- 再生不良性貧血 (n=541) - 44.9%
- MDS (n=261) - 9.8%
- 原因不明の血球減少症 (n=1,633) - 8.8%
- 非溶血性貧血^{II}および/または血球減少症を伴う血栓症 (n=73) - 13.7%

スペインの24施設（1,718検体）およびブラジルの基準測定機関1施設（2,220検体）において、末梢血検体3,938検体を用いてフローサイトメトリーにより実施したPNH診断スクリーニングを評価する多施設共同前向き試験。

^{II} 非溶血性貧血は溶血を原因としない貧血。

PNH 患者さんの多くでは、臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿が認められます²⁰

診断基準（令和元年度改訂）²⁰

「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和1年改訂版」より

- 臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。
- 以下の検査所見がしばしばみられる。
 - 貧血および白血球、血小板の減少
 - 血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
 - 尿ヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジテリン陽性
 - 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
 - 骨髄赤芽球増加（骨髄は過形成が多いが低形成もある）
 - Ham（酸性化血清溶血）試験陽性または砂糖水試験陽性
 - 直接クームス試験が陰性
- 上記臨床所見、検査所見よりPNHを疑い、以下の検査所見により診断を確定する。
 - グリコシルホスファチルイノシトール（GPI）アンカー型タンパク質の欠損血球（PNHタイプ赤血球）の検出と定量
- 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。
 - 古典的 PNH
 - 骨髄不全型 PNH
 - 混合型 PNH
- 参 考
 - 確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球（II 型 + III 型）が 1% 以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。
 - 国際分類では、GPI アンカー型タンパク質の欠損赤血球が検出されれば PNH とされるが、溶血所見が明らかでない微少 PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（subclinical PNH：PNHsc）は、臨床的 PNH とは区別する。
 - PNHsc は PNH ではないが、経過観察中に PNH に移行することがある。このため、骨髄不全患者をみた場合には、高リスク MDS 例を除くすべての例に対して高感度フローサイトメトリーを行い、PNH タイプ血球の有無を調べる必要がある。
 - 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。
 - 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。

PNH の重症度は、溶血所見に基づいて分類されます²⁰

溶血所見に基づいた重症度分類（令和元年度改訂）²⁰

「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和1年改訂版」より

軽 症	下記以外	重 症	以下のいずれかを認める
中等症	以下のいずれかを認める	溶血	- 高度溶血、または恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり頻回に溶血発作を繰り返す - 定期的な輸血を必要とする
	溶血	溶血に伴う以下の臓器障害・症状	- 急性腎障害、または慢性腎障害の stage の進行 - 平滑筋調節障害：胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難）などはあるが日常生活が可能な程度、または男性機能不全
			- 血栓症またはその既往を有する（妊娠を含む） - 透析が必要な腎障害 - 平滑筋調節障害：日常生活が困難で、入院を必要とする胸腹部痛や嚥下障害（嚥下痛、嚥下困難） - 肺高血圧症

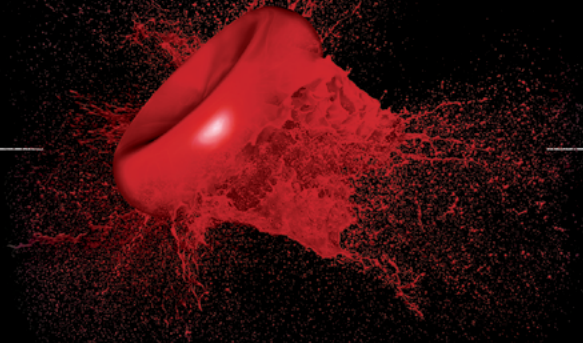
注1 中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 3～5 倍程度

高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8～10 倍程度

注2 溶血発作とは、肉眼的ヘモグロビン尿を認める状態を指す。時には年に 1～2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要ときを指す。

注4 妊娠は溶血発作、血栓症のリスクを高めるため、重症として扱う。



- PNHを適切に管理するためには、早期診断と治療が重要です²⁻⁵
- PNHの原因は後天的な骨髄変異であり、補体介在性溶血が持続します^{7,8}
- PNHの慢性的な溶血は、疾患の進行および死亡の原因です^{9,10}
- 既存の支持療法を受けているPNH患者さんの35%は診断から5年以内に重篤な転帰に至るという臨床データがあります(海外データ)¹
- 42.1%および7.9%の患者さんで血栓症が死亡の原因になっているという報告があります(海外データ)^{14*}
- 7.9%および18.4%の患者さんで腎不全が死亡の原因になっているという報告があります(海外データ)^{14*}
- PNH患者さんではAAなどの他の骨髄不全の合併が多くみられます^{22,23}
- 溶血所見、骨髄機能不全、原因不明の血栓症が認められた場合は、フローサイトメトリーによるPNH型血球のスクリーニングを行います²⁰

* 米国および日本におけるPNH患者385例の臨床経過比較に関する疫学的分析：血栓症による死亡はDuke Universityで42.1%、日本人で7.9%であった。腎不全による死亡はDuke Universityで7.9%、日本人で18.4%であった。

References:

1. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
2. Hussain S, Qureshi A, Kazi J. *Nephron Clin Pract*. 2013;123:28-35.
3. Balwani MR, Kute VB, Shah PR, et al. *J Nephropharmacol*. 2015;5:116-118.
4. Mancuso S, Sucato G, Carlisi M, et al. *Hematol Rep*. 2018;10:7523.
5. Röth A, Maciejewski J, Nishimura J-I, et al. *Eur J Haematol*. 2018;101:3-11.
6. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78:211-230.
7. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-29.
8. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:208-216.
9. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med*. 2010;21:260-267.
10. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. *Br J Haematol*. 2012;158:409-414.
11. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood*. 2013;121:4985-4996.
12. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.
13. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. *Haematologica*. 2014;99:922-929.
14. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
15. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2017.
16. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. *Haematologica*. 2014;99:922-929. Supplementary Appendix doi:10.3324/haematol.2013.093161.
17. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425.
18. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258.
19. Socie G, Mary J-Y, de Gramont A, et al. *Lancet*. 1996;348:573-577.
20. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和1年改訂版.
21. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559.
22. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, et al. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017;92:361-370.
23. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. *Blood*. 2006;108:2509-2519.
24. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11 Suppl 13(9):2-8.
25. Parker C, Omine M, Richards S, et al. *Blood*. 2005;106:3699-3709.



【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 1-18-14 恵比寿ファーストスクエア
フリーダイヤル：0120-577657
受付時間：9:00～18:00（土、日、祝日及び当社休業日を除く）

PNH012(4)-2006
2020年6月改訂