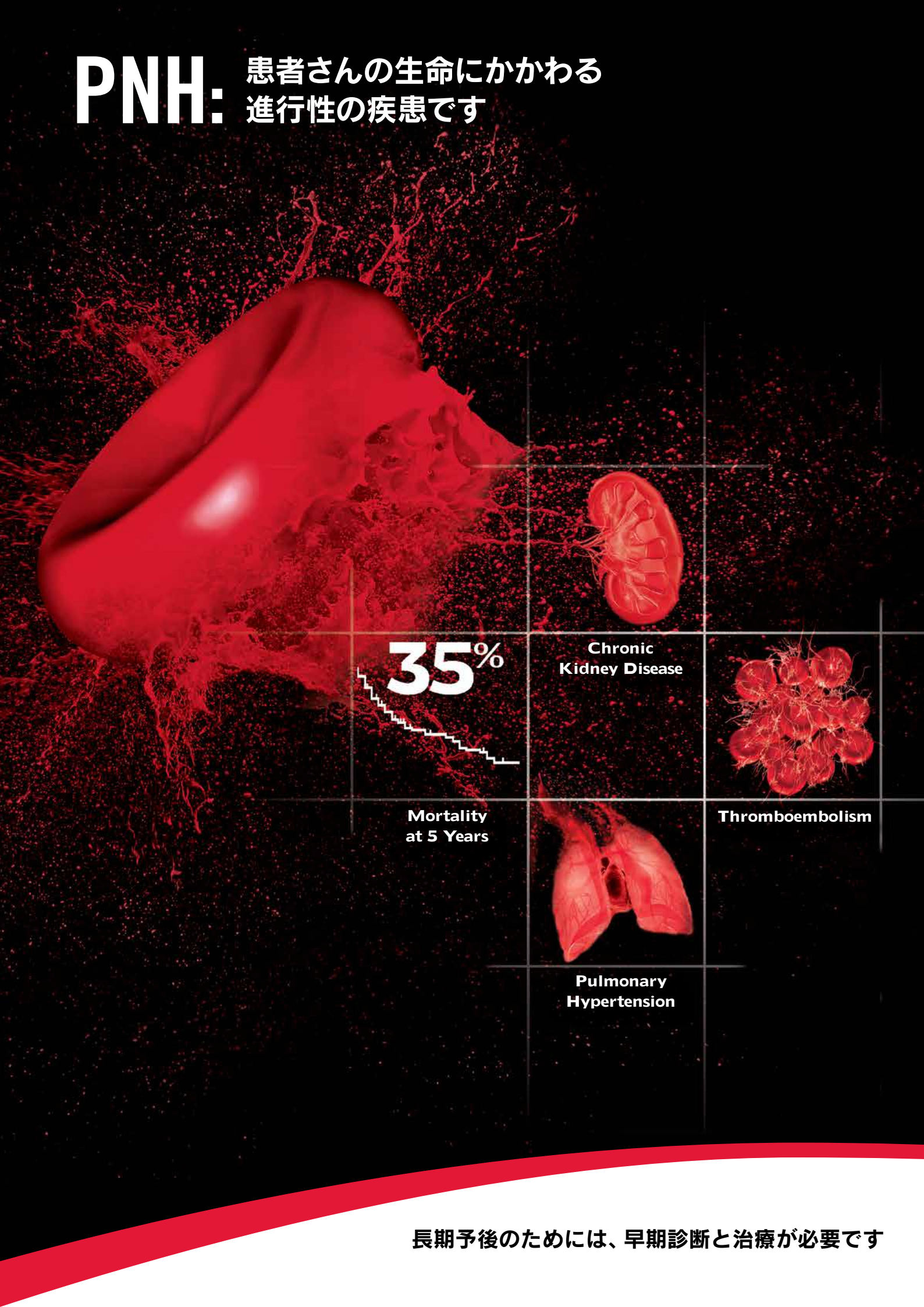


PNH: 患者さんの生命にかかわる 進行性の疾患です



35%

**Mortality
at 5 Years**

**Chronic
Kidney Disease**

Thromboembolism

**Pulmonary
Hypertension**

長期予後のためには、早期診断と治療が必要です

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の慢性的な補体介在性溶血が、疾患の進行および死亡の原因です¹

PNH における溶血とそれによって引き起こされる症状・合併症



- 自覚症状がみられなくても、溶血（乳酸脱水素酵素 [LDH] $\geq 1.5 \times$ 正常値の上限 [ULN]）は進行しています^{3,11}。
- PNH では慢性的な溶血の結果引き起こされる合併症により、突然、死に至ることがあります¹⁰。
- 溶血に伴い一酸化窒素 (NO) が枯渇すると、血栓症、腹痛、肺高血圧症、嚥下障害、男性機能不全を起こします⁴。
- 血栓症は、正常集団と比較して、クローンサイズが 10% 程度の患者さんでも増加します¹²。

生命にかかわる疾患

血栓症

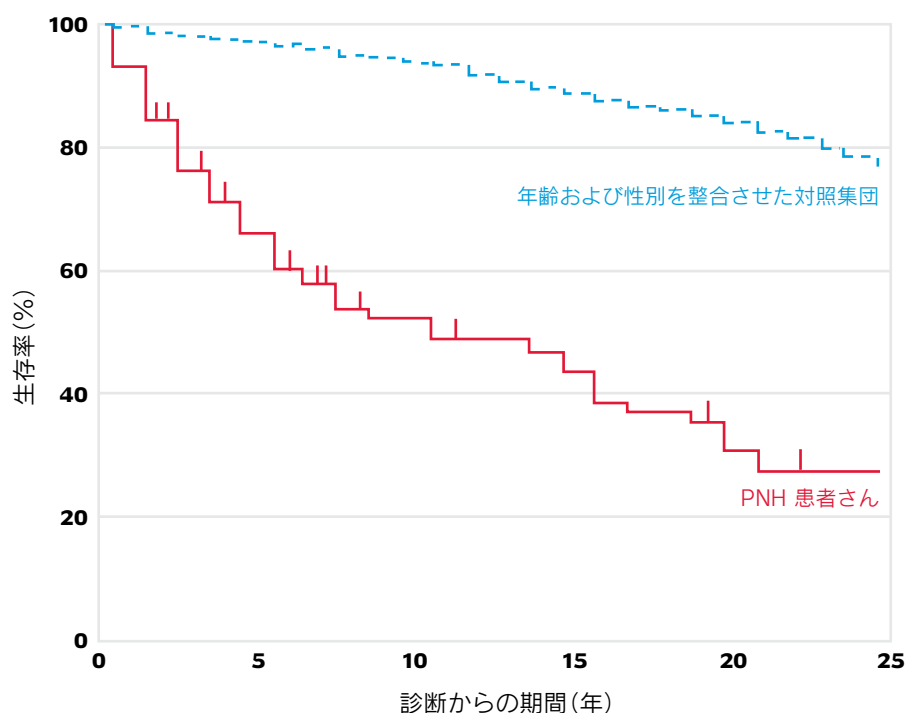
慢性腎臓病

肺高血圧症

補体介在性溶血

PNHは、血栓症や臓器障害、QOL低下を引き起こし、患者さんの生命にかかわる進行性の疾患です（海外データ）^{4,10,13}

PNH 患者さんの生存率曲線（対照集団との比較）¹⁴



35%

のPNH患者さんは、
診断から5年以内に
死亡するという臨床
データがあります¹⁴

比較のため年齢
および性別を整
合させた対照集
団の生存率曲線
を示す

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。

- 主な死亡原因は腎不全と血栓症です^{14,15}。
- 日本人PNH患者さんの約5人に1人は、診断されてから10年以内に死亡しています¹⁶。
— 日本と欧米におけるPNH患者集団の生存率曲線は、類似しています。
- PNHはどの年代でも診断されますが、診断時年齢の中央値は30代前半でした（海外データ）¹⁵。
- PNH発症後、診断までに、通常1～10年以上かかるといわれています¹⁷。

References

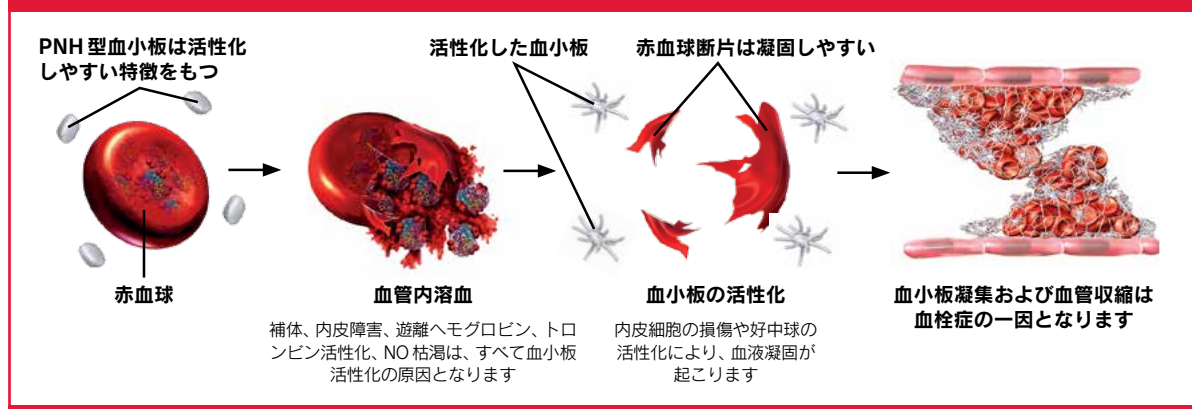
1. Brodsky RA. *Blood Rev.* 2008;22:65-74.
2. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. *Br J Haematol.* 2012;158:409-414.
3. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med.* 2010;21:260-267.
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA.* 2005;293:1653-1662.
5. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559.
6. Kelly R, Richards S, Hillmen P, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921.
7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol.* 2007;137:181-192.
8. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood.* 2007;110:4123-4128.
9. Adams T, Fleischer D, Marino G, et al. *Dig Dis Sci.* 2002;47:58-64.
10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:419-427.
11. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000:331-342.
12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood.* 2013;121:4985-4996.
13. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-1264. [Published correction appears in *Nat Biotechnol.* 2007;25:1488].
14. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258.
15. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, et al; for the French Society of Haematology. *Lancet.* 1996;348:573-577.
16. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine.* 2004;83:193-207.
17. Dacie JV, Lewis SM. *Ser Haematol.* 1972;5:3-23.

血栓症は、PNHにおける主な死因の一つです¹⁴⁻¹⁶

静脈血栓症や動脈血栓症は、PNHに関連した死因の40～67%を占めます（海外データ）⁸

- PNHにおける血栓塞栓症は複雑で、腹腔内静脈や大脳静脈など、あらゆる部位に発現する可能性があります¹²。
 - 血栓塞栓症が報告されたPNH患者さんの35%に複数の血栓塞栓症イベントが発現していました¹⁸。
 - PNH患者さんにおける血栓塞栓症の31%は、大脳動脈や冠動脈などの動脈部位で発現していました¹⁸。
- 初発の血栓塞栓症は、PNHにおける死亡相対リスクを5～10倍増加させます⁸。
- PNH診断時に血栓症を合併していた患者さんの4年生存率は40%です¹⁵。
- PNHは、血栓症リスクの増大に強く関連しています^{14-16,19-23}。
 - PNH患者さんにおける静脈血栓塞栓症（VTE）の発症率は、一般集団と比較して62倍高く、PNHにおけるVTE発症相対リスクは、他の遺伝性凝固亢進疾患よりも高くなります^{14-16,19,22}。
 - 血栓塞栓症発症リスク増大の指標であるD-ダイマーは、PNH患者さんの61～82%で上昇していました（海外データ）^{20,23}。
- 国内臨床試験（AEGIS延長試験）では、血栓塞栓症発症リスクの指標であるD-ダイマーが、37%（10/27例）のPNH患者さんで上昇していました²⁴。
- 抗凝固療法のみでは、PNH患者さんの血栓症予防には十分ではありません^{8,18,25}。
 - 最近の研究で、抗凝固療法を受けているPNH患者さんの50%で血栓塞栓症の発症がみられました²⁶。

血管内溶血は血栓症を引き起こします^{1,2,5-10,12,27-33}

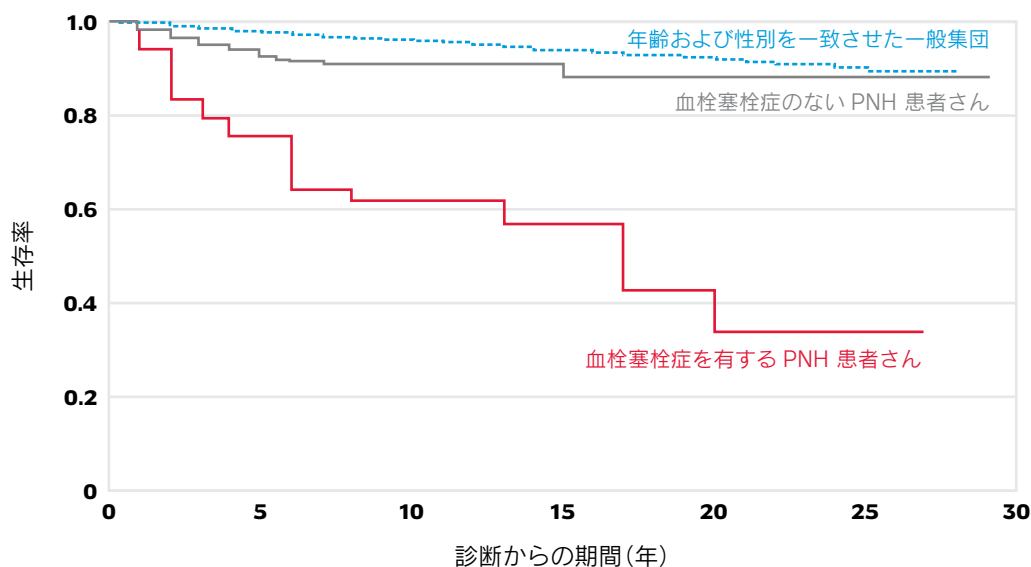


“PNHは医学上知られている最も危険な後天性血栓形成性疾患であると言っても過言ではありません”¹²

—Hill, Blood, 2013

血栓塞栓症を有するPNH患者さんの死亡率は、 一般集団と比較して約14倍高くなります(海外データ)³⁴

PNH患者さんの生存率曲線(一般集団、および血栓塞栓症の有無との比較) (海外データ)³⁴



試験概要：韓国における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レトロスペクティブ解析した³⁴。

- 血栓塞栓症が報告されたPNH患者さんは301例中54例(17.9%)でした(海外データ)³⁴。
- 血栓塞栓症を死亡原因とするPNH患者さんは43例中23例(53.5%)でした(海外データ)³⁴。

試験概要(韓国PNHレジストリ)³⁴

目的：2009年から2010年に韓国PNHレジストリに登録されたPNH患者さん301例の診療記録をレトロスペクティブ解析し、病歴および死亡に関連する危険因子を体系的に同定すること。

対象：診断時年齢37歳(中央値)、診断後の観察期間6.6年(中央値)、女性149例(49.5%)、再生不良性貧血121例(40.2%)、骨髓異形成症候群19例(6.3%)、PNH-血球減少140例(46.5%)であった。顆粒球および赤血球クローンサイズの中央値(範囲)はそれぞれ48.8(0~100)%, 28.1(0~99.8)%, 診断時点のLDH値が記録されていた患者さん224例中171例(76.3%)がLDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ であった。

References

1. Brodsky RA. *Blood Rev.* 2008;22:65-74.
2. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. *Br J Haematol.* 2012;158:409-414.
3. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559.
4. Kelly R, Richards S, Hillmen P, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921.
5. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol.* 2007;137:181-192.
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood.* 2007;110:4123-4128.
7. Adams T, Fleischer D, Marino G, et al. *Dig Dis Sci.* 2002;47:58-64.
8. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:419-427.
9. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood.* 2013;121:4985-4996.
10. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258.
11. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, et al; for the French Society of Haematology. *Lancet.* 1996;348:573-577.
12. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine.* 2004;83:193-207.
13. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol.* 2013;97:749-757.
14. Hill A, Reid SA, Rother RP, et al. *Blood.* 2006;108: Abstract 979.
15. Weitz IC. *Thromb Res.* 2010;125:S106-S107.
16. McKeage K. *Drugs.* 2011;71:2327-2345.
17. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, et al. *Haematologica.* 2002;87:1095-1108.
18. Helley D, Peffault de Latour R, Porcher R, et al; on behalf of the French Society of Hematology. *Haematologica.* 2010;95:574-581.
19. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. *Int J Hematol.* 2013; 98: 406-416.
20. Peffault de Latour R, Mary J-Y, Salanoubat C, et al; on behalf of the French Society of Hematology and the French Association of Young Hematologists. *Blood.* 2008;112:3099-3106.
21. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. *Blood.* 2011;117:6786-6792.
22. Kim DD, Miwa T, Kimura Y, et al. *Blood.* 2008;112:1109-1119.
23. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood.* 2005;106:3699-3709.
24. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:697-705.
25. Barac A, Panza JA. *Hypertension.* 2009;53:900-902.
26. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425.
27. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. *J Exp Med.* 1998;187:329-339.
28. Majek P, Reicheltova Z, Stikarova J, et al. *Proteome Sci.* 2010; 8:56.
29. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. *J Korean Med Sci.* 2016;31:214-221.

生命にかかわる疾患

血栓症

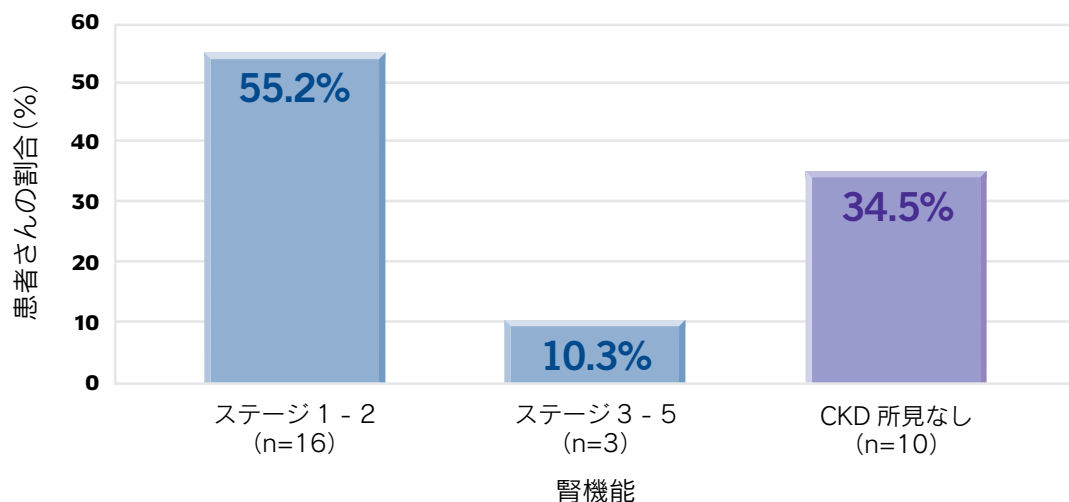
慢性腎臓病

肺高血圧症

補体介在性溶血

日本人PNH患者さんの66%は慢性腎臓病 (CKD) を合併しています³⁵

CKD の有病率：CKD ステージ※〔国内第Ⅱ相臨床試験 (AEGIS 試験) スクリーニング時〕³⁵



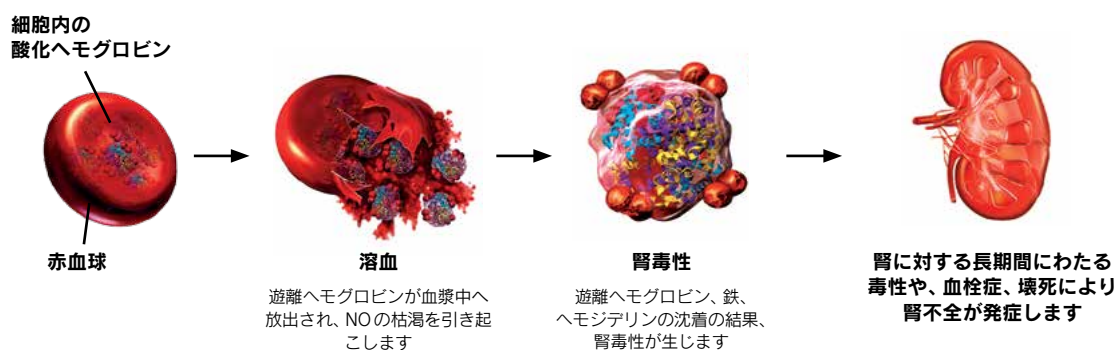
→ PNH 患者さんの 64% は CKD を合併しており、早期死亡に関連しています (海外データ)⁵

※ CKD ステージは日本腎臓学会編「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」に基づく³⁶。

腎不全は、PNH の主要な死因の一つです¹⁶

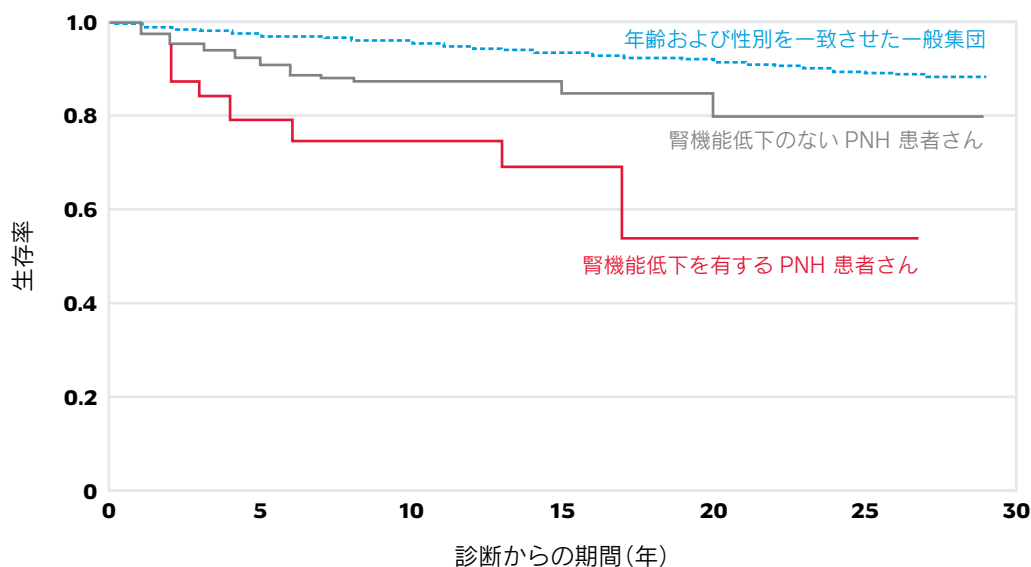
- 腎不全は、日本人 PNH 患者さんの死亡原因の約 18% を占めます¹⁶。
- 腎障害のある PNH 患者さんでは、血栓塞栓症の発症率が増加していました (38% ; $P < 0.0001$) (海外データ)³⁷。
- PNH における腎障害の予測因子となる臨床症状として、ヘモグロビン尿 ($P < 0.0001$) および腹痛 ($P < 0.0001$) があります (海外データ)³⁷。

PNH では、遊離ヘモグロビンおよびヘモジデリン沈着が CKD の一因です^{4-6,37,38}



腎機能低下を有するPNH患者さんの死亡率は、 一般集団と比較して約8倍高くなります(海外データ)³⁴

PNH患者さんの生存率曲線(一般集団、および腎機能低下の有無との比較) (海外データ)³⁴



試験概要：韓国における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レトロスペクティブ解析した³⁴。

- 腎機能低下*が報告されたPNH患者さんは301例中51例(16.9%)でした(海外データ)³⁴。
- 腎機能低下を死亡原因とするPNH患者さんは43例中7例(16.3%)でした(海外データ)³⁴。

*腎機能低下：急性腎不全の病歴またはPNHの診断前後に測定した推算糸球体濾過量(eGFR) < 60mL/分/1.73m²と定義した。

References

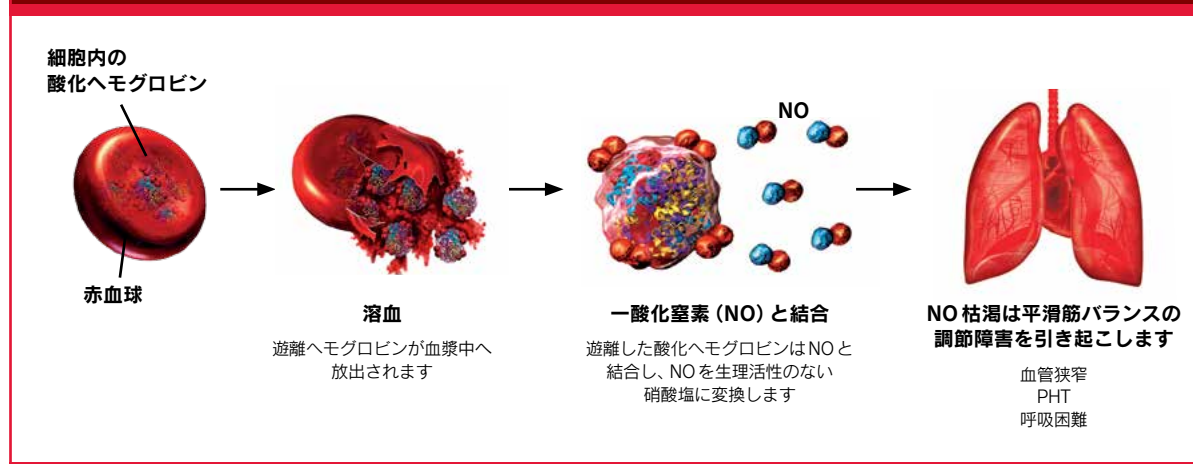
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. 5. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. 6. Kelly R, Richards S, Hillmen P, et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-921. 16. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207. 34. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. *J Korean Med Sci*. 2016;31:214-221. 35. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. *Int J Hematol*. 2011;93:36-46. 36. 日本腎臓学会編. 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」. 東京:東京医学社 http://www.jsn.or.jp/ckd/ckd2009_764.php 37. Kim JS, Jang JH, Lee JW, et al. Renal impairment is a risk factor for early mortality in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association; June 9-12, 2011; London, United Kingdom. Abstract 0271. 38. Tsai C-W, Wu V-C, Lin W-C, et al. *Kidney Int*. 2007;71:1187.

約50%のPNH患者さんに肺高血圧症（PHT）が合併しています（海外データ）³¹

呼吸困難は、PHTと血栓塞栓症の一般的な指標と考えられます^{7,39}

- 66%のPNH患者さんが呼吸困難を訴えています（海外データ）⁴⁰。

PHTは、溶血による一酸化窒素（NO）枯渇により発現します^{4,7}



呼吸困難は、血栓塞栓症発症リスクの増大と関連しています（ $P=0.015$ ）³⁹

- 呼吸困難の重症度は、ヘモグロビン値とは無関係と考えられています³¹。

MRIによって、血栓症の既往歴のない患者さん10例中6例で、無症候性肺塞栓症が認められました¹²

- PNHの発症がごく最近と思われる患者さんにも、血栓症のエビデンスが認められました¹²。

慢性の補体介在性溶血は重篤な合併症を引き起こします^{3,41}

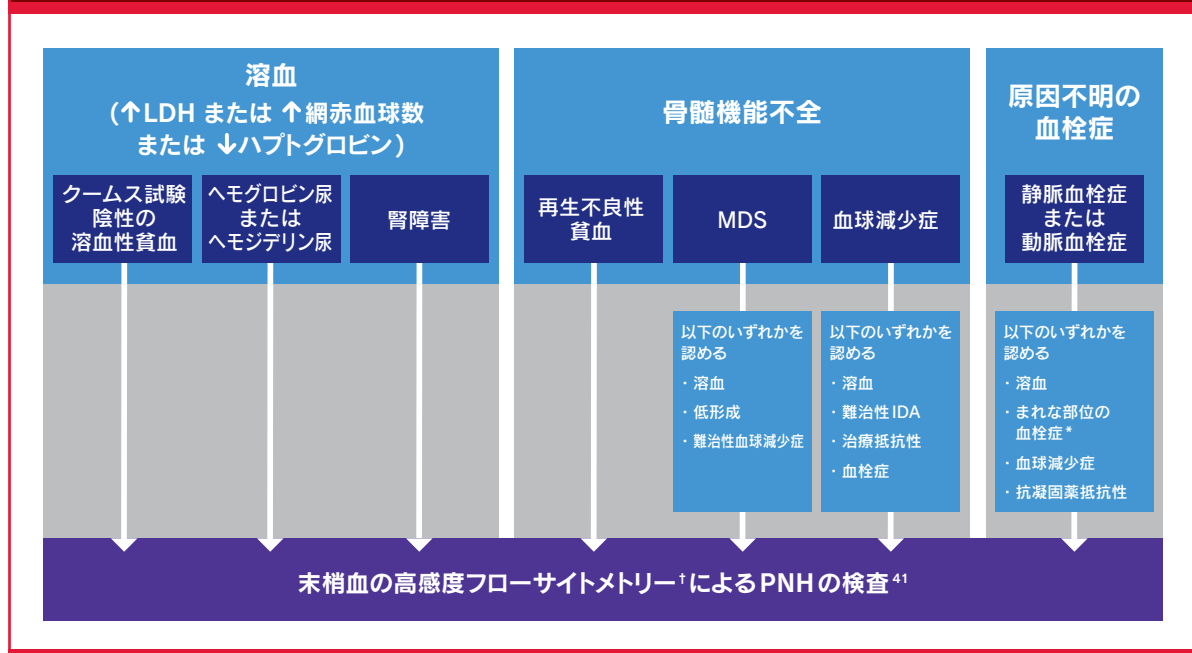


References

3. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med.* 2010;21:260-267. 4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA.* 2005;293:1653-1662. 7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol.* 2007;137:181-192. 12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood.* 2013;121:4985-4996. 31. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425. 39. Lee JW, Jang JH, Lee JH, et al. *Haematologica.* 2010;95(s2):205-206. 40. Meyers G, Weitz I, Lamy T, et al. *Blood.* 2007;110: Abstract 3683. 41. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B.* 2010;78B:211-230.

PNH 患者さんの適切な治療と長期予後のためには 早期診断が重要です^{41,42}

高リスク群において PNH 患者さんを早期に同定します^{3-5,10,12,25,28,41,43-51}



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（バッド・キアリ症候群）、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。

[†] PNH型血球の閾値0.01%

現行の医科診療報酬制度においては、赤血球表面抗原検査はPNHの鑑別診断のため2種類のモノクローナル抗体を用いた場合に診療報酬を算定できるとされており、顆粒球検査は算定の対象外です（2016年4月現在）。

- 国際臨床サイトメトリー学会 (ICCS**) ガイドラインおよび他の複数の専門家により、PNHのリスクの高い患者集団が明らかにされています^{3-5,10,12,25,28,41,43-51}。
- PNH型血球を同定することは、予後や治療の判定に重要です^{28,52}。
- ICCSガイドラインとIPIG***は、PNHリスクの高い患者さんの継続的なモニタリングを推奨しています^{28,41}。
- 日本PNH研究会によるOPTIMA試験#の中間解析データでは、骨髓不全症候群またはPNHの疑いのある症例1,739例中607例(34.9%)がPNH型血球陽性であり、そのうちの172例(9.9%)で1%以上のPNH型血球が検出されました⁵³。
- PNHの治療には有効な選択肢があるので、PNHリスクの高い患者さんへの検査が重要です^{41,54}。
- 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド平成26年度改訂版では「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と診断してよい。」とされています⁵⁵。

** ICCS：International Clinical Cytometry Society

*** IPIG：International PNH Interest Group

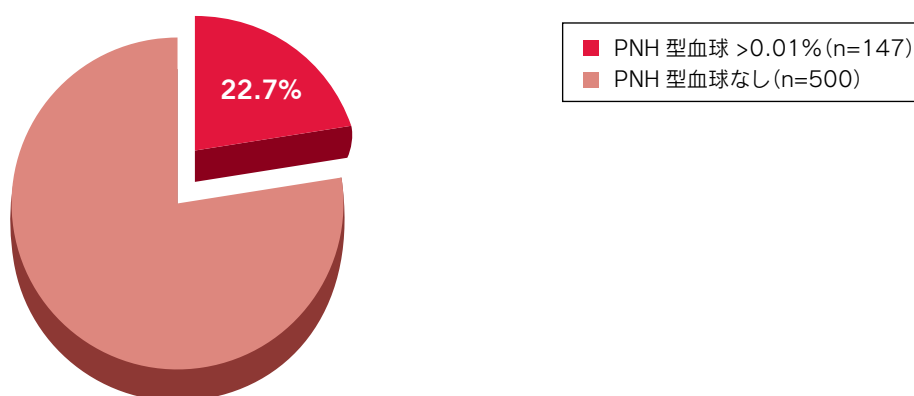
#試験概要(OPTIMA試験)

AA、MDS、PNHおよびその他の骨髓不全症候群とPNHが疑われる症例を対象とし、金沢大学で開発された高精度フローサイトメトリー法を用いてPNH型血球を検出した。解析を行う6施設において、クロスバリデーションを行い、検出感度やカットオフ値などに施設間の差がないことを確認した。PNH型顆粒球の検出には液状FLAER法(≥0.003%)、PNH型赤血球の検出には抗CD55抗体と抗CD59抗体のカクテル法(≥0.005%)を用いた。

溶血			骨髓機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿/ ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性/動脈性

クームス試験陰性の溶血性貧血の患者さんは、PNH のリスクが高くなります⁵⁶

溶血性貧血の患者さんの約 4 例に 1 例の割合で PNH 型血球が認められます
(海外データ)⁵⁶



試験概要：ICCSおよびIPIGのガイドラインに従って、検査が推奨された患者さん6,897例のPNH型血球出現率を分析した。後天性溶血性貧血、非自己免疫性溶血性貧血、詳細不明の非自己免疫性溶血性貧血、溶血性尿毒症症候群、その他の非自己免疫性溶血性貧血、詳細不明の後天性溶血性貧血の患者さんのPNH型血球出現率の分析には、高感度フローサイトメトリー（最大感度0.01%）を使用した⁵⁶。

- クームス試験陰性あるいは鉄欠乏症を合併している溶血性貧血の患者さんは、PNH型血球が存在している可能性が高くなります⁴¹。
- クームス試験陰性の溶血性貧血は、PNHの臨床的な特徴です²⁸。

“全てのクームス試験陰性の溶血性貧血の患者さん、特に特徴的な細胞異常（球状赤血球、鎌状赤血球、破碎赤血球など）が認められない患者さんには、PNHのスクリーニング検査を定期的実施するのが適切であると思われる”⁴¹

—PNH コンセンサスガイドライン
ICCS

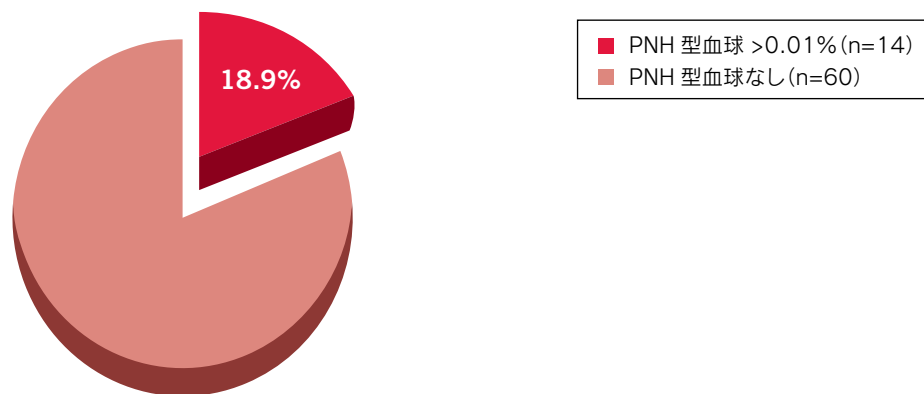
References

3. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med.* 2010;21:260-267. 4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA.* 2005;293:1653-1662. 5. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol.* 2010;85:553-559. 10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:419-427. 12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood.* 2013;121:4985-4996. 25. Peffault de Latour R, Mary J-Y, Salanoubat C, et al; on behalf of the French Society of Hematology and the French Association of Young Hematologists. *Blood.* 2008;112:3099-3106. 28. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood.* 2005;106:3699-3709. 41. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B.* 2010;78B:211-230. 42. Richards SJ, Barnett D. *Clin Lab Med.* 2007;27:577-590. 43. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:93-103. 44. Dolezel Z, Dostalkova D, Blatny J, et al. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1177-1179. 45. Ballarín J, Arce Y, Torra Balcells R, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3408-3411. 46. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;13:2-8. 47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Accessed February 10, 2014. 48. Brodsky RA. *Blood.* 2009;113:6522-6527. 49. Mohanty BD, De Castro CM. *Am J Med.* 2012;125:243-245. 50. Meyers G, Parker CJ. *Int J Hematol.* 2003;77:125-132. 51. Brodsky A, Mazzocchi O, Sánchez F, et al. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1:26. 52. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, et al. *Ann Intern Med.* 1999;131:401-408. 53. Noji H, Shichishima T, Sugimori C, et al. The interim analysis of the OPTIMA (observation of GPI-anchored protein-deficient (PNH-type) cells in Japanese patients with bone marrow failure syndrome and in those suspected of having PNH) study. Poster presented at the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6-9, 2014; San Francisco, CA, Abstract 1595. 54. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. *Br J Haematol.* 2013;162:62-73. 55. 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 平成26年度改訂版. 56. Movalia M, Illingworth A, Weitz I, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033.

溶血			骨髄機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿 / ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性 / 動脈性

ヘモグロビン尿がみられる患者さんはPNHのリスクが高くなります⁵⁶

ヘモグロビン尿がみられる患者さんの約5例に1例の割合でPNH型血球が認められます（海外データ）⁵⁶



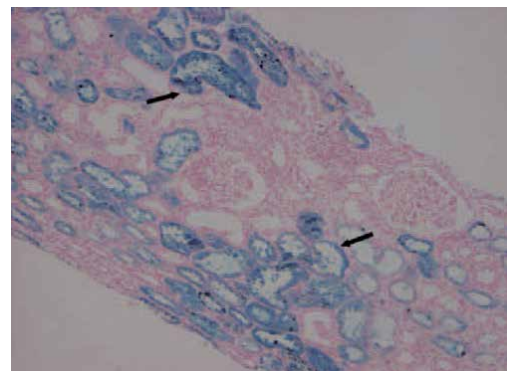
試験概要：ICCSおよびIPIGのガイドラインに従って、検査が推奨された患者さん6,897例のPNH型血球出現率を分析した。ヘモグロビン尿がみられる患者さん（尿検査で非特異的所見を示した患者さんを含む）のPNH型血球出現率の分析には、高感度フローサイトメトリー（最大感度0.01%）を使用した⁵⁶。

- ヘモグロビン尿は、血管内溶血の徴候です²⁸。
- 診断時にヘモグロビン尿が認められたPNH患者さんは、海外では26%²⁸、日本では33%¹⁶でした。
- ICCSでは原因不明のヘモグロビン尿が認められる患者さんにはPNHの検査を実施すべきとしています⁴¹。

PNHの患者さんにはヘモジデリン尿がほぼ常に認められ、これは慢性の血管内溶血を示唆する所見です^{28,44}

腎尿細管におけるヘモジデリン沈着（海外データ）³⁸

PNHによる腎機能障害のある患者さん（30歳、女性）の腎生検所見。尿細管細胞にヘモジデリン沈着がみられます。これは慢性の血管内溶血を示す所見です。



矢印はヘモジデリン沈着を示す。

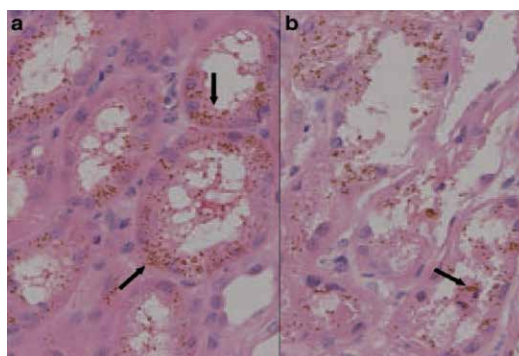
溶血			骨髓機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿/ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性/動脈性

PNH 患者さんにおける腎機能障害の有病率は、一般集団と比較して 6.6 倍高くなります^{5,57}

腎機能障害を呈し、PNH と診断された 30 歳の女性（海外データ）^{*38}

腹痛と暗色尿を呈した 30 歳の女性で、次のような検査結果が認められました（カッコ内は正常範囲[†]）

- ヘモグロビン尿
 - 尿中赤血球は顕微鏡で認められませんでした
- 腎障害
 - クレアチニン値上昇：4.0 mg/dL（女性：0.6 ~ 1.1 mg/dL）
- 溶血の徴候
 - LDH 値上昇：2,454 IU/L（105 ~ 333 IU/L）
 - 間接高ビリルビン血症（総ビリルビン/直接ビリルビン：3.01/0.71 mg/dL）
- 診断：PNH



患者さんの診断後の腎生検所見。広範囲に及び腎障害と遊離ヘモグロビンによるヘモジデリン蓄積が認められます。

- 色素沈着[‡]
- 尿細管壊死および変性

[‡] 矢印は色素沈着を示す。

* 既報の症例研究から引用した³⁸。

[†] 正常範囲は MedlinePlus に基づく。検査施設間で若干異なる可能性がある。

PNH の早期診断が患者さんの長期予後に影響を与えます^{41,42}

PNH の検査を実施すべき患者さん^{§4,57-61}

明らかな原因のない溶血^{||}

- LDH 値上昇
- 網赤血球増加
- ハプトグロビン値低下



腎障害

- 蛋白尿
- 血尿[¶]
- 血清クレアチニン値上昇または eGFR 値低下

§ ここに示す情報は医療従事者の学習を目的とする。医療従事者による判断または臨床診断に代わるものではない。

^{||} 溶血の明らかな原因とは、手術中における血液への物理的な処置、感染症、ある種の薬剤投与、鎌状赤血球症などである^{4,11}。

[¶] ヘモグロビン尿と血尿の鑑別を怠ると、PNH の診断が遅れる大きな原因となる。詳細な泌尿器系検査が行われた後に、初めてヘモグロビン尿と血尿が鑑別される場合も多い⁴³。

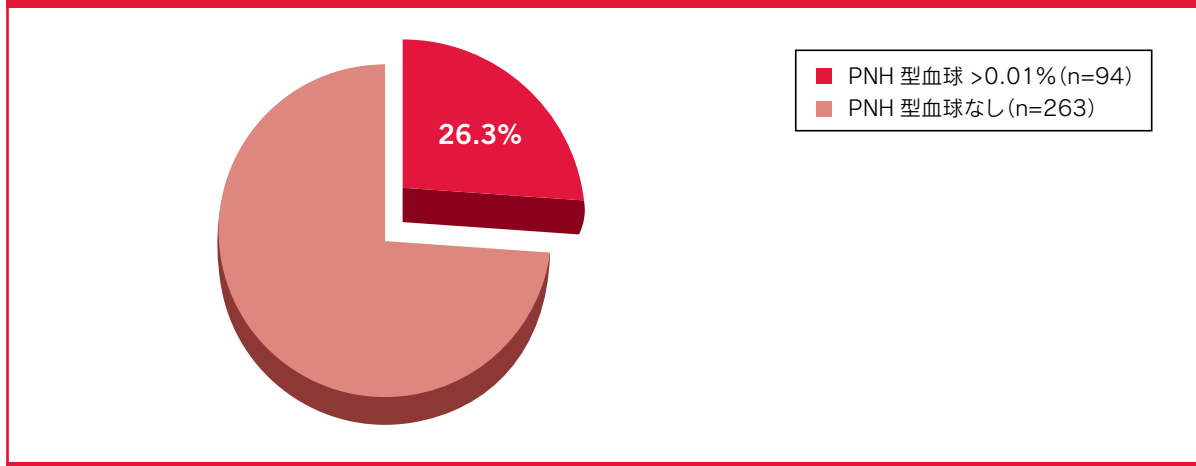
References

- Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662.
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559.
- Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000:331-342.
- Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
- Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709.
- Tsai C-W, Wu V-C, Lin W-C, et al. *Kidney Int*. 2007;71:1187.
- Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230.
- Richards SJ, Barnett D. *Clin Lab Med*. 2007;27:577-590.
- Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:93-103.
- Dolezel Z, Dostalkova D, Blatny J, et al. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1177-1179.
- Movalia M, Illingworth A, Weitz I, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-2483.
- Clark DA, Butler SA, Braren V, et al. *Blood*. 1981;57:83-89.
- Baumgarten M, Gehr T. *Am Fam Physician*. 2011;84:1138-1148.
- Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Uncontrolled complement activation and the resulting chronic hemolysis as measured by LDH serum level at diagnosis as predictor of thrombotic complications and mortality in a large cohort of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: Abstracts of the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 3166.
- Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. *Blood*. 2006;107:2279-2285.

溶血			骨髄機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿 / ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性 / 動脈性

再生不良性貧血 (AA) の患者さんはPNHのリスクが高くなります⁵⁶

AA 患者さんにおいて 4 例に 1 例以上の割合で PNH 型血球が認められます (海外データ)⁵⁶



試験概要：ICCS および IPIG のガイドラインに従って、検査が推奨された患者さん 6,897 例の PNH 型血球出現率を分析した。以下の患者さんの PNH 型血球出現率の分析には、高感度フローサイトメトリー（最大感度 0.01%）を使用した：AA およびその他の骨髄不全症候群、体質性赤血球無形成、その他の明示された AA、赤血球無形成（後天性）（成人）（胸腺腫）、その他の明示された AA、詳細不明の AA⁵⁶。

- OPTIMA 試験の中間解析データにおいて、AA 患者さんの 54.0% (295/546 例) で、0.003% 以上の PNH 型血球が検出されました⁵³。
- AA 患者さんの骨髄環境が、PNH 型血球の拡大を促進することがあります^{10,62,63}。

各疾患における PNH 型血球増加の保有率⁵³

疾患	患者数 n	PNH 型血球陽性* n	PNH 型血球 ≥1% n
AA	546 (31.4%)	295 (54.0%)	66 (12.1%)
MDS	475 (27.3%)	85 (17.9%)	22 (4.6%)
PNH	67 (3.9%)	67 (100%)	66 (98.5%)
原因不明の骨髄不全	651 (37.4%)	160 (24.6%)	18 (2.8%)
合計	1,739 (100%)	607 (34.9%)	172 (9.9%)

* PNH 型顆粒球 >0.003% および PNH 型赤血球 >0.005% を保有する患者さんを陽性とする。

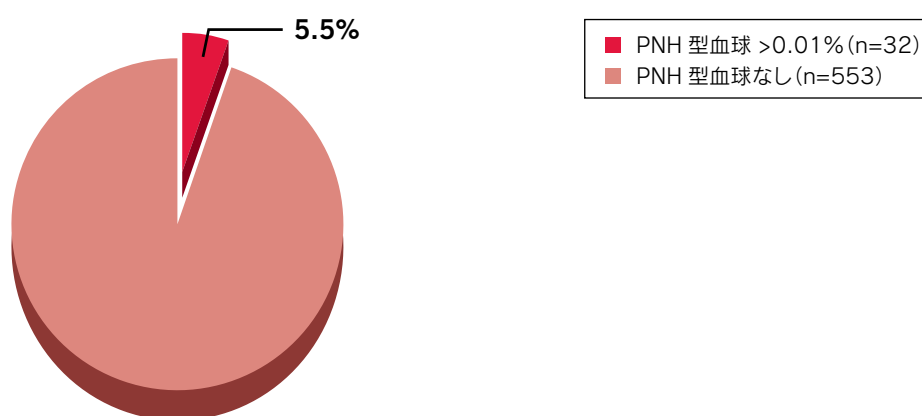
AA 患者さんの PNH クローンサイズは、時間の経過とともに急速かつ予測不能に増加し、溶血を引き起こすことがあります^{28,41,64,65}

- AA 患者さん 27 例を対象とした研究では、48% に PNH クローンサイズの増加がみられました (海外データ)⁶⁵。
 - 81% の患者さんが免疫抑制療法 (IST) を受けていました⁶⁵。
- PNH 型血球が検出された 83 例の AA 患者さんのうち 30% に、IST 単独治療後に PNH クローンサイズの増加がみられました (海外データ)⁶⁴。
 - 8% の患者さんに溶血と血栓がみられました⁶⁴。

溶血			骨髓機能不全			原因不明の 血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿/ ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性/動脈性

特定の骨髓異形成症候群 (MDS) の患者さんは、PNH のリスクが高くなります⁵⁶

MDS の患者さんにおいて 18 例に 1 例以上の割合で PNH 型血球が認められます (海外データ)⁵⁶



試験概要：ICCS および IPIG のガイドラインに従って、検査が推奨された患者さん 6,897 例の PNH 型血球出現率を分析した。その他のリンパ組織および造血組織の性状不詳の新生物、低悪性度の骨髓異形成症候群病変、高悪性度の骨髓異形成症候群病変、5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS、詳細不明の MDS、骨髓化生を伴う骨髓線維症の患者さんの PNH 型血球出現率の分析には、高感度フローサイトメトリー（最大感度 0.01%）を使用した⁵⁶。

特定の MDS サブグループでは、PNH 型顆粒球が存在する可能性が高くなります⁶⁶

- 不応性貧血（骨髓異形成症候群）（RA-MDS）の患者さんの 17% に PNH 型顆粒球が存在したことが、高感度フローサイトメトリーによって確認されています（海外データ）⁶⁶

PNH の検査を実施すべき MDS 患者さん^{10,28,41,47,48,67}

溶血を伴う MDS

- LDH 値上昇
- 網赤血球増加
- ハプトグロビン値低下

以下のいずれかを認める MDS

- 形成不全
- 不応性血球減少症

現行の医科診療報酬制度においては、赤血球表面抗原検査は PNH の鑑別診断のため 2 種類のモノクローナル抗体を用いた場合に診療報酬を算定できるとされており、顆粒球検査は算定の対象外です（2016 年 4 月現在）。

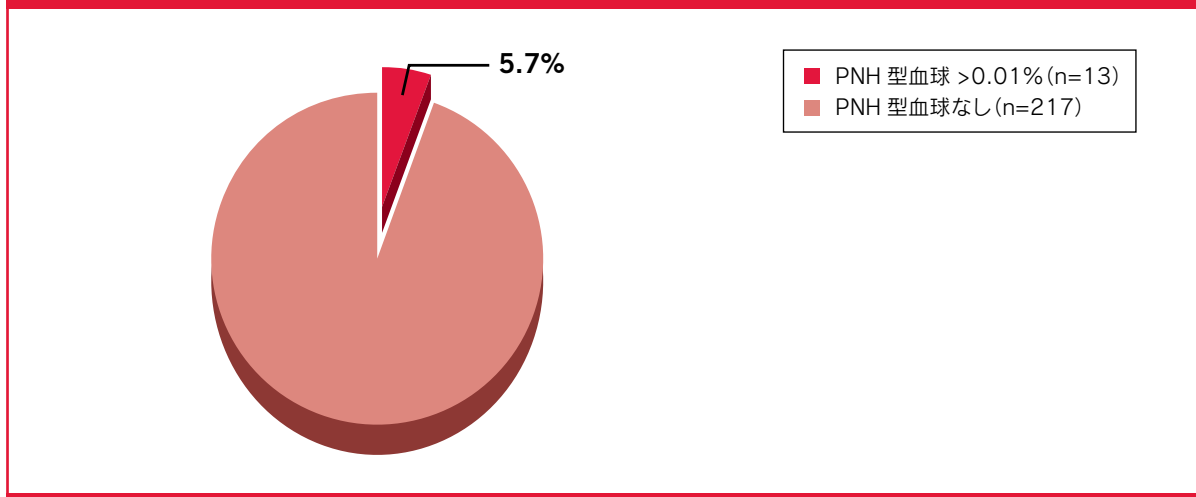
References

10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:419-427. 28. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 41. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230. 47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Accessed February 10, 2014. 48. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113:6522-6527. 53. Noji H, Shichishima T, Sugimori C, et al. The interim analysis of the OPTIMA (observation of GPI-anchored protein-deficient (PNH-type) cells in Japanese patients with bone marrow failure syndrome and in those suspected of having PNH) study. Poster presented at the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 6-9, 2014; San Francisco, CA, Abstract 1595. 56. Movallia M, Illingworth A, Weitz I, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033. 62. Tiu R, Gondek L, O'Keefe C, et al. *Leukemia*. 2007;21:1648-1657. 63. Kinoshita T, Inoue N. *Int J Hematol*. 2002;75:117-122. 64. Raghupathy R, Derman O. *Case Rep Hematol*. 2012;2012:106182. 65. Pu JJ, Mukhina G, Wang H, et al. *Eur J Haematol*. 2011;87:37-45. 66. Galili N, Ravandi F, Palermo G, et al. Prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) cells in patients with myelodysplastic syndromes (MDS), aplastic anemia (AA) or other bone marrow failure syndromes (BMF): interim results from the EXPLORE trial. Poster presented at: 2009 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30, 2009; Orlando, FL. Abstract 7082. 67. Kasahara S, Hara T, Itoh H, et al. *Br J Haematol*. 2002;118:181-188.

溶血			骨髓機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿 / ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性 / 動脈性

原因不明の血球減少の患者さんは、PNH のリスクが高くなります⁵⁶

原因不明の血球減少症の患者さんにおいて、17 例に 1 例以上の割合で PNH 型血球が認められます（海外データ）⁵⁶



試験概要：ICCS および IPIG のガイドラインに従って、検査が推奨された患者さん 6,897 例の PNH 型血球出現率を分析した。原因不明の血球減少症の患者さんの PNH 型血球出現率の分析には、高感度フローサイトメトリー（最大感度 0.01%）を使用した⁵⁶。

- PNH 患者さんの 91% は血球減少症を合併しています（海外データ）²⁵。
- 血球減少は、骨髓機能不全の存在を示唆しています——また、PNH を疑う要素も増加します⁴¹。

ICCS ガイドラインでは、血球減少症に加え、溶血または血栓症を有する患者さん、あるいは詳細な精密検査後も原因がわからない血球減少症の患者さんに対し PNH 検査を推奨しています^{10,12,25,28,41,46,48,49}

溶血を伴う血球減少症*

- LDH 値上昇
- 網赤血球増加
- ハプトグロビン値低下

以下のいずれかを認める血球減少症

- 不応性鉄欠乏性貧血
- 治療抵抗性
- 血栓症

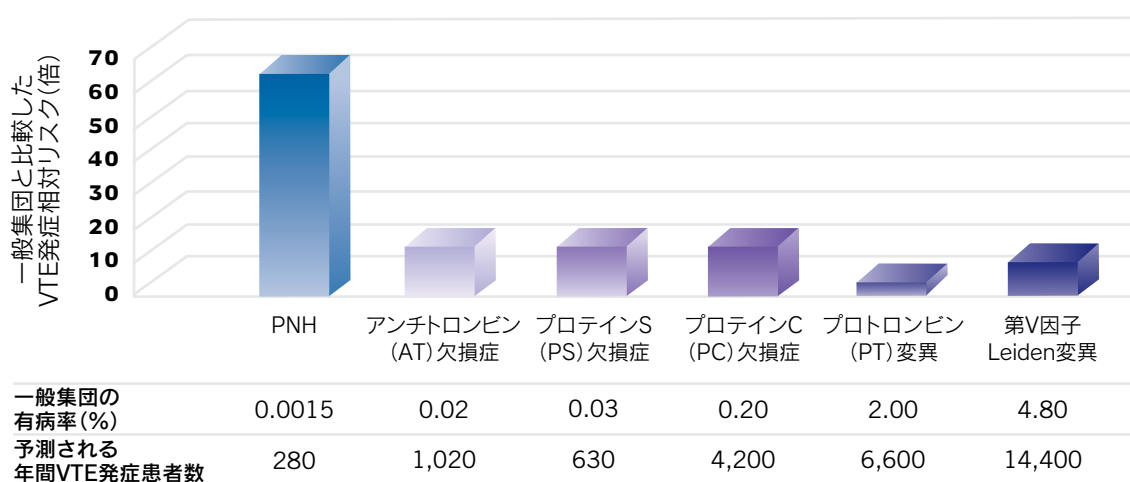
* 貧血、好中球減少症、血小板減少症または汎血球減少症。

溶血			骨髄機能不全			原因不明の血栓症
クームス試験陰性の溶血性貧血	ヘモグロビン尿 / ヘモジデリン尿	腎障害	再生不良性貧血	MDS	血球減少	静脈性 / 動脈性

原因不明の血栓症の患者さんはPNHのリスクが高くなります^{56,68}

PNH患者さんにおける静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクは、一般集団と比較して62倍高くなります^{14-16,20,22,23}

遺伝性凝固能亢進疾患と比較したPNHにおけるVTE発症相対リスク (海外データ)^{*19,21-23,69}



*米国人集団に基づく。

PNHの検査を実施すべき原因不明の血栓症^{4,12,28,41,46,49-51}

溶血を伴う静脈または動脈血栓症

- LDH値上昇
- 網赤血球増加
- ハプトグロビン値低下

下記のいずれかに該当する静脈血栓症または動脈血栓症

- 非定型部位 (例: 腹腔内静脈、大脳静脈、皮膚静脈)
- いずれかの血球減少症
- 抗凝固薬抵抗性
- 若年患者

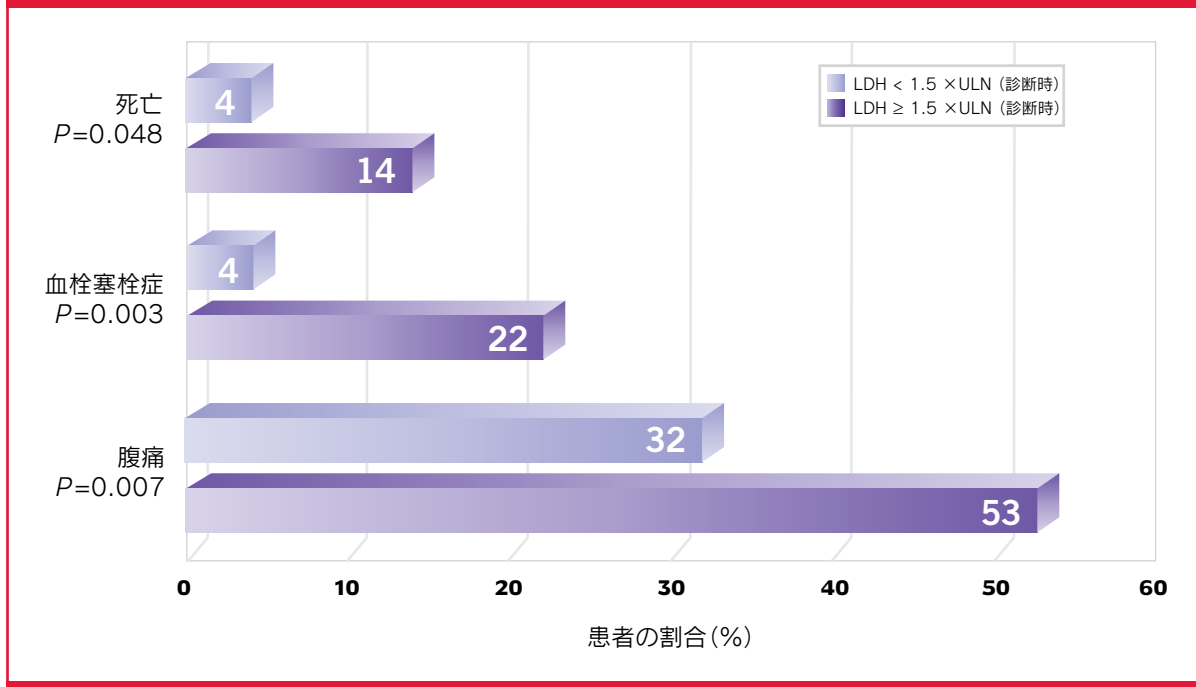
- LDHが正常値でもPNHの検査を実施すべきです¹²。

References

4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. 10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:419-427. 12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood*. 2013;121:4985-4996. 14. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 15. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, et al; for the French Society of Haematology. *Lancet*. 1996;348:573-577. 16. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207. 19. Hill A, Reid SA, Rother RP, et al. *Blood*. 2006;108: Abstract 979. 20. Weitz IC. *Thromb Res*. 2010;125:S106-S107. 21. McKeage K. *Drugs*. 2011;71:2327-2345. 22. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, et al. *Haematologica*. 2002;87:1095-1108. 23. Helley D, Peffault de Latour R, Porcher R, et al; on behalf of the French Society of Hematology. *Haematologica*. 2010;95:574-581. 25. Peffault de Latour R, Mary J-Y, Salanoubat C, et al; on behalf of the French Society of Hematology and the French Association of Young Hematologists. *Blood*. 2008;112:3099-3106. 28. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 41. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230. 46. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;13:2-8. 48. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113:6522-6527. 49. Mohanty BD, De Castro CM. *Am J Med*. 2012;125:243-245. 50. Meyers G, Parker CJ. *Int J Hematol*. 2003;77:125-132. 51. Brodsky A, Mazzocchi O, Sánchez F, et al. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:26. 56. Movalia M, Illingworth A, Weitz I, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033. 68. Movalia MK, Weitz IC, Lim SH, et al. In: Abstracts of the 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, The Netherlands; June 14-17, 2012; Abstract 0886. 69. De Stefano V, Rossi E, Za T, et al. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:767-780.

溶血は血栓塞栓症および早期死亡の危険因子です⁷⁰

溶血と死亡および血栓塞栓症、腹痛との関係(海外データ)⁷⁰



試験概要：韓国における全国レジストリから抽出した286例のPNH患者さんを対象にレトロスペクティブ解析した⁷⁰。

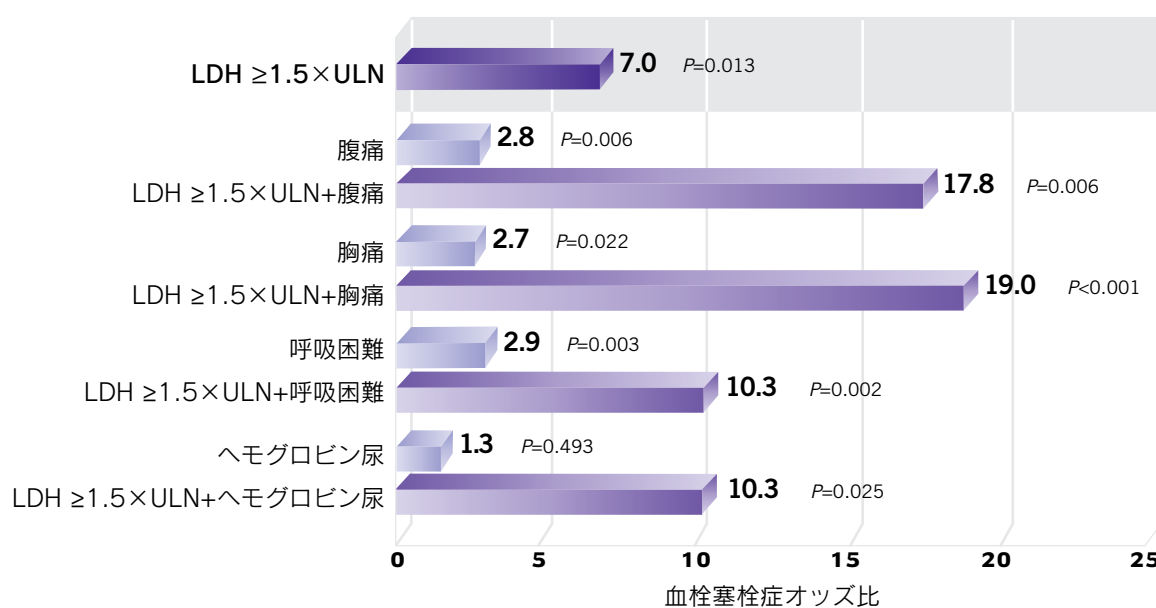
- 診断時に溶血 (LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN) が認められたPNH患者さんの死亡率は、年齢および性別を整合させた一般集団の5倍でした ($P<0.001$) (海外データ)⁶⁰。
- 血栓塞栓症はPNH患者さんの死亡リスク増大に強く関連しています ($P<0.001$)¹⁸。

溶血 (LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULN) は、血栓塞栓症発症リスクに関連する有意な指標です ($P<0.013$)¹⁸

- 血栓塞栓症がみられたPNH患者さんの96%で、LDH $\geq$ 1.5 $\times$ ULNが認められました (海外データ)¹⁸。
- 年齢、骨髄不全の既往、クローンサイズ、白血球数、血小板数、ヘモグロビン値などのパラメータは、血栓塞栓症発症リスクの有意な指標ではありませんでした (P 値：0.111 ~ 0.981)¹⁸。

溶血のみ、または溶血に加え、溶血が引き起こす臨床症状がある場合、血栓塞栓症発症リスクは増大します¹⁸

溶血および臨床症状が血栓塞栓症発症リスクに及ぼす影響(海外データ)¹⁸



試験概要：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レトロスペクティブ解析した。臨床症状がある PNH 患者さんといない PNH 患者さんとを比較し、データを血栓塞栓症オッズ比として示した¹⁸。

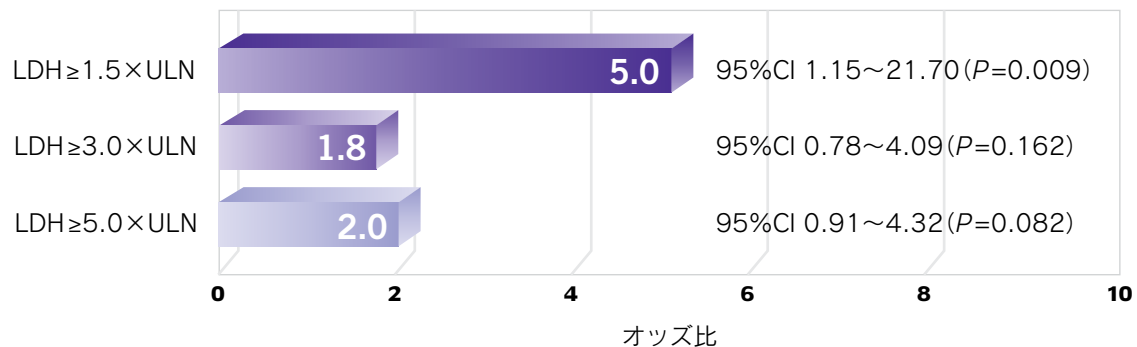
- 血栓塞栓症を発症した PNH 患者さんにおける腹痛、胸痛、呼吸困難の発現率は、血栓塞栓症を発症しなかった PNH 患者さんに比べて有意に高値でした¹⁸。
- 溶血に加え、これらの臨床症状のいずれか一つを伴う場合、溶血のみ、または臨床症状のみの場合に比べて、血栓塞栓症発症リスクが高いことが認められました¹⁸。

References

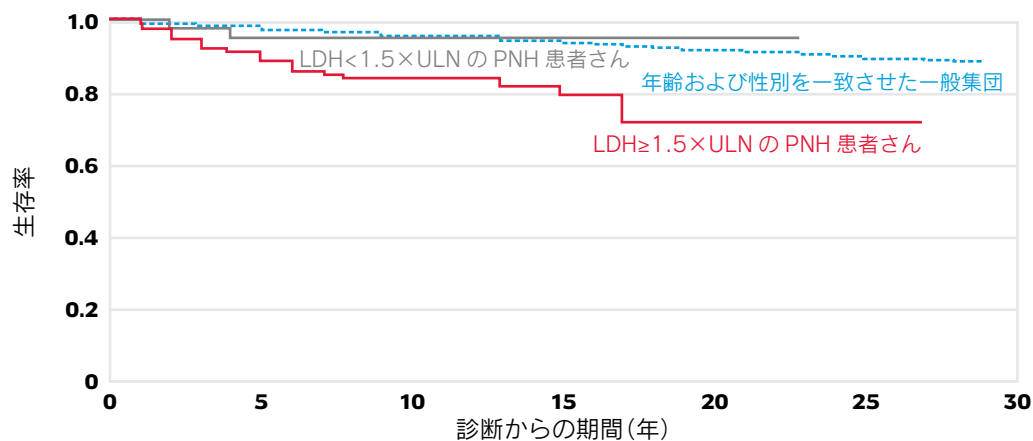
18. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757. 60. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Uncontrolled complement activation and the resulting chronic hemolysis as measured by LDH serum level at diagnosis as predictor of thrombotic complications and mortality in a large cohort of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: Abstracts of the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 3166. 70. Kim JS, Lee JW, Yoon S-S, et al. *Blood*. 2010;116: Abstract 4241.

溶血亢進*は死亡の重要な予測因子です (海外データ)³⁴

溶血亢進*と死亡との関係 (海外データ)³⁴



PNH 患者さんの生存曲線 (一般集団、および溶血亢進*との比較) (海外データ)³⁴



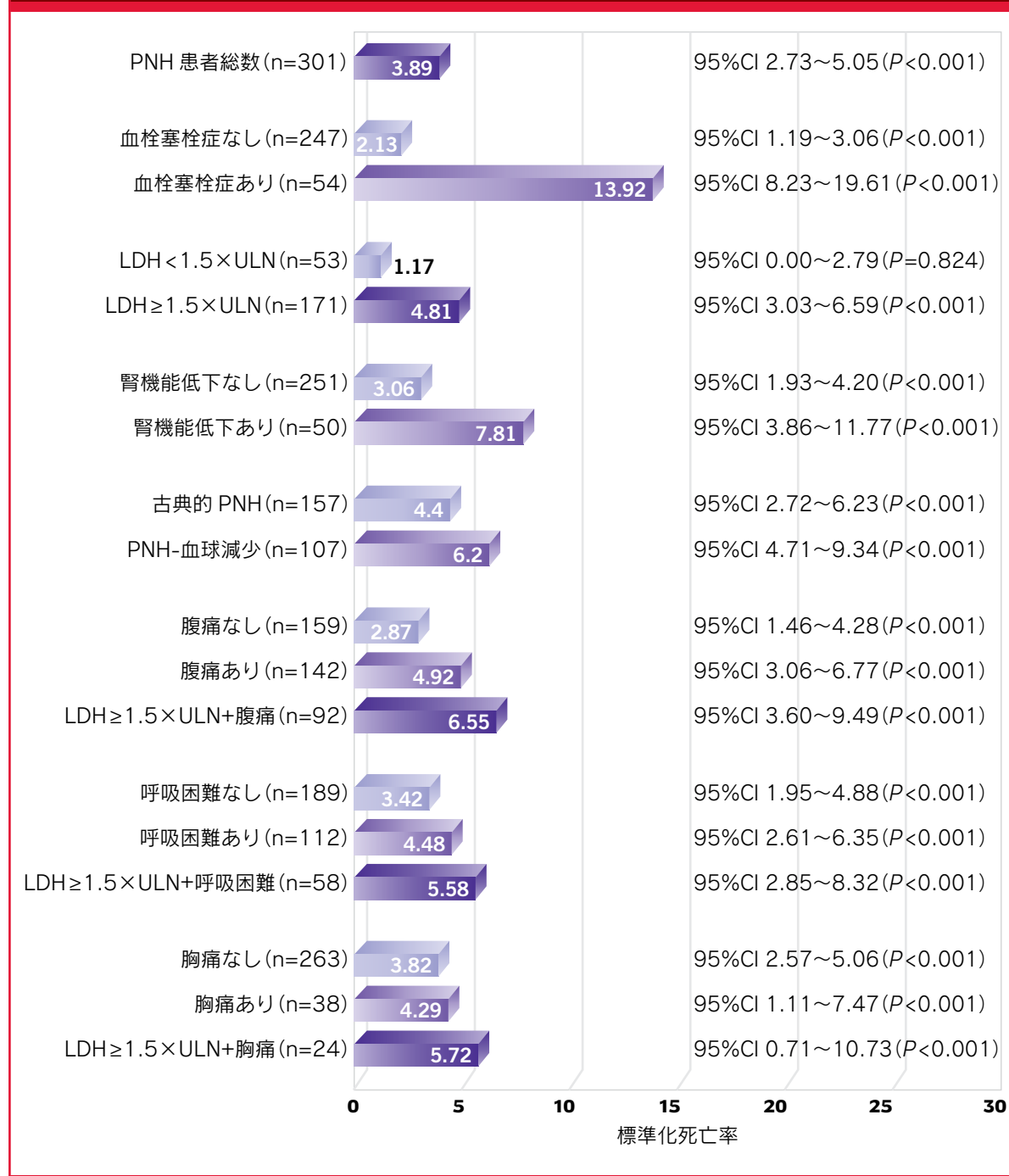
試験概要：韓国におけるレジストリから抽出した 301 例の PNH 患者さんの医療記録に基づきレトロスペクティブ解析した³⁴。

- LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ は、LDH $\geq 3.0 \times \text{ULN}$ および LDH $\geq 5.0 \times \text{ULN}$ よりも感度および特異度に優れた予測因子です (海外データ)³⁴。
- 診断時に LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ が認められた PNH 患者さんは、年齢および性別を整合させた一般集団および LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ の PNH 患者さんに比較して予後不良が予測されました (海外データ)³⁴。

*溶血亢進：LDH 値が正常上限 (ULN) の 1.5 倍以上であること (LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$) と定義した。

血栓塞栓症、LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 、腎機能低下、PNH-血球減少、腹痛、呼吸困難、胸痛がPNHの死亡に影響を及ぼします（海外データ）³⁴

各因子が死亡に及ぼす影響（海外データ）³⁴



試験概要：韓国における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レトロスペクティブ解析した³⁴。

- PNHと診断されると、死亡リスクは一般集団と比較して約3.9倍高くなります（海外データ）³⁴。
- PNH-血球減少の患者さんの死亡率は、一般集団と比較し6.2倍高くなります（海外データ）³⁴。

PNH 患者さんの罹病リスクおよび早期死亡リスクを判定するうえで、包括的臨床評価はきわめて重要です^{7,16,28,31,40}

溶血亢進のエビデンス ● LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ (正常範囲 = 105 ~ 333 IU/L) * ● 網赤血球の数値が高い (>1.5%) * ● ヘモグロビン値が低い (女性: <12.1 g/dL、男性: <13.8 g/dL) * ● ハプトグロビン値が低い[†] (<41 mg/dL) * ● ビリルビン値が高い (直接: >0.3 mg/dL、合計: >1.9 mg/dL) * ● ヘモグロビン尿	_____ IU/L _____ % _____ g/dL _____ mg/dL _____ mg/dL はい ☐ いいえ ☐
腎機能障害の徴候 ● eGFR (推算糸球体ろ過量) の数値が低い (<90 mL/min/1.73 m²) * ● 血清クレアチニン値が高い (女性: >1.1 mg/dL、男性: >1.3 mg/dL) *	_____ mL/min/1.73 m ² _____ mg/dL
血栓症の徴候および症状 ● D-ダイマー値が高い (>250 ng/mL) * ● 血小板の数値が低い (<150 × 10⁹/L) * ● 腹痛 ● 胸痛 ● 呼吸困難 ● 嚥下困難 ● 神経症状	_____ ng/mL _____ × 10 ⁹ /L はい ☐ いいえ ☐ はい ☐ いいえ ☐ はい ☐ いいえ ☐ はい ☐ いいえ ☐ はい ☐ いいえ ☐
QOLの要素 ● 疲労 ● 疼痛	はい ☐ いいえ ☐ はい ☐ いいえ ☐
疾患進行に関する他のエビデンス ● クローンサイズの増加 ● N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の上昇 (正常範囲は性・年齢で異なる) ● 血栓塞栓症の既往歴	はい ☐ いいえ ☐ _____ pg/mL はい ☐ いいえ ☐

* 基準値は検査施設間や個体間でわずかに異なることがあります。上記の高値は、MedlinePlus、Medscape、またはメイヨー財団 (Mayo Foundation) のいずれかが定義する正常値の上限値を示し、低値は下限値を示します。

[†] ハプトグロビン値の低下は、溶血した赤血球から放出された血漿遊離ヘモグロビンの過剰を示唆します⁴。

- PNHのクローンサイズが小さい患者さんでもモニタリングは必須です。クローンサイズが0.11 ~ 10%の患者さんの40% (10/25) でクローンサイズが増加しました (海外データ)⁵⁶。

PNHの確定診断後、PNHの診断、病因（疾患概念）、臨床所見と合併症、治療および予後などについて患者さんに説明する必要があります⁷¹

診断時に患者さんへ説明する事項⁷¹

1. PNHについて

① PNHの診断

- 臨床所見
- 検査所見（直接クームス試験陰性）
- フローサイトメトリー（PNHタイプ赤血球割合1%以上）
（●可能であれば病型分類）

② PNHの病因（疾患概念）

- *PIGA* 遺伝子変異と GPI アンカー膜蛋白欠損
- PNH クローン拡大機序

③ PNHの臨床所見と合併症

- 主な臨床所見（血管内溶血、骨髓不全、血栓症）とその発症機序
- NO（一酸化窒素）減少と関連する所見（倦怠感、呼吸困難、嚔下痛・嚔下困難、腹痛、男性機能不全など）
- その他の合併症（胆石症、鉄欠乏性貧血、腎不全、骨髓不全→感染症や出血など）

④ PNHの治療

- 急性期（溶血発作など）と慢性期の治療
- 各主病態ごとの治療
- 根治療法（造血幹細胞移植）、薬物療法、支持療法の適応と治療成績
- エクリズマブの適用（→重症度分類）と副作用ならびに治療抵抗性
- 新たな薬物療法の開発

⑤ PNHの予後

- 自然歴と予後因子
- エクリズマブ治療の影響

2. PNHの難病申請

3. NPO 法人 PNH 倶楽部

URL: <http://www.pnhclub.jp/>

PNHの診断、病因、臨床所見、合併症、治療、予後についての説明に加え、難病申請やNPO法人PNH倶楽部についても情報を提供する⁷¹。

References

4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. 7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol*. 2007;137:181-192. 16. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine*. 2004;83:193-207. 28. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 31. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425. 40. Meyers G, Weitz I, Lamy T, et al. *Blood*. 2007;110: Abstract 3683. 56. Movalia M, Illingworth A, Weitz I, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA. Abstract 1033. 71. 七島 勉, 野地秀義. IV PNHの臨床1. PNHの患者管理. 金倉 譲, 西村純一編.「発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)～遺伝子異常の解析から新規治療の臨床・開発まで～」. 大阪:医薬ジャーナル社, 2015:134-144.



早期診断と治療が患者さんの長期予後に 影響を与えます^{41,42}

- PNH患者さんの35%は、診断から5年以内に死亡するという臨床データがあります（海外データ）¹⁴。
- PNHの慢性的な補体介在性溶血は、疾患の進行および死亡の原因です¹。
- 静脈血栓症や動脈血栓症は、死因の40～67%を占めます（海外データ）⁸。
- PNH患者さんの66%は慢性腎臓病（CKD）を合併しています³⁵。
- 約50%のPNH患者さんは肺高血圧症（PHT）を合併しています（海外データ）³¹。
- PNHは生命にかかわる進行性の疾患であるため、PNHのリスクの高い患者さんには、高感度フローサイトメトリー（末梢血による検査）によるPNH型血球検査が重要です^{28,41,54}。
- 溶血は血栓塞栓症および早期死亡の危険因子です⁷⁰。
- LDH値が高く、関連する兆候がみられるPNH患者さんにとって、早期の治療とモニタリングは不可欠です¹⁸。

現行の医科診療報酬制度においては、赤血球表面抗原検査はPNHの鑑別診断のため2種類のモノクローナル抗体を用いた場合に診療報酬を算定できるとされており、顆粒球検査は算定の対象外です（2016年4月現在）。

References

1. Brodsky RA. *Blood Rev.* 2008;22:65-74. 8. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood.* 2007;110:4123-4128. 14. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258. 18. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol.* 2013;97:749-757. 28. Parker C, Omine M, Richards S, et al; for International PNH Interest Group. *Blood.* 2005;106:3699-3709. 31. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol.* 2010;149:414-425. 35. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. *Int J Hematol.* 2011; 93:36-46. 41. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B.* 2010;78B:211-230. 42. Richards SJ, Barnett D. *Clin Lab Med.* 2007;27:577-590. 54. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. *Br J Haematol.* 2013;162:62-73. 70. Kim JS, Lee JW, Yoon S-S, et al. *Blood.* 2010;116: Abstract 4241.

お問い合わせ先

アレクシオンファーマ メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル 0120-577657

受付時間 9:00～18:00（日・祝日及び当社休業日を除く）

