

臨床懇話会

第 420 回東京医科大学臨床懇話会

エクリズマブ併用によって開腹胆嚢摘出術を行った再生不良性貧血 — 発作性夜間ヘモグロビン尿症症候群

Open cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome during eculizumab treatment

日 時：平成 24 年 4 月 26 日（木）18:00～19:20

場 所：東京医科大学病院本館 6 階臨床講堂

当 番 講 座：東京医科大学内科学第一講座（血液内科）

関連診療科：東京医科大学病院 整形外科

東京医科大学病院 消化器内科

東京医科大学病院 消化器外科

東京医科大学病院 感染制御部

東京医科大学病院 渡航者医療センター

東京医科大学病院 臨床検査医学科

司 会：伊藤 良和（内科学第一講座 准教授）

発 言 者：安藤 恵子（内科学第一講座）

本定 三季（内科学第四講座）

松土 尊映（外科学第三講座）

西村 浩輔（整形外科学講座）

近澤 悠志（臨床検査医学講座）

福島 慎二（感染制御部・渡航者医療センター）

伊藤（司会）：第 420 回臨床懇話会を始めます。今回の当番講座は内科学第一講座で、司会を担当させていただくのは伊藤です。どうぞよろしくお願いたします。

今日取り上げる疾患は発作性夜間血色素尿症（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PNH）です。疾患の頻度で考えると、非常に珍しいと言えます。しかし、敢えてこの疾患を取り上げた理由は、最近になって、検査法や治療法が進歩してきていることです。病態を説明する際にも、系統立てて理解ができて症状も多彩です。治療法の選択も広がってきたため、今後の国家試験でも重要疾患として位置づけ

られると思います。この機会に以前の勉強内容を、もう一度復習していただきたいと思います。5年生の皆さんは実習が始まったばかりだとは思いますが、患者さんの実際の症状は多彩であり、臨床の間では次々にいろいろなことが起こります。教科書に書かれている知識を、どう応用して、多くの他の診療科からの協力を得ながら、どう診療が進んでいくのかという、実際の臨床現場の雰囲気も味わっていただければと思います。

本疾患を簡単に説明します。PNH は、glycosyl phosphatidylinositol (GPI) アンカー型蛋白を欠損する血液細胞を有することが特徴で、溶血と造血不全

を来します。原因として、*PIG-A* 遺伝子の後天的変異が関与しているとされます。症状は、溶血、血栓症、造血不全、感染症などで、このような多彩な症状があることが特徴です。検査結果では、ハプトグロビン低値、LDH 高値、間接ビリルビン上昇などの溶血に特徴的な所見がみられます。CD55・CD59 などの GPI アンカー型蛋白を検査すると、陰性の血球が検出されます。鑑別が必要な疾患は、溶血性貧血を来すすべての疾患になります。治療が最近進歩して、補体阻害薬であるヒト化抗 C5 抗体（エクリズマブ：*eculizumab*）が発売されました。この薬を駆使して本症例の治療に当たりました。このようなポイントに注意して、本日の会の内容を聞いていただければと思います。それでは、症例の紹介をお願いします。

症 例

安藤（血液内科）：PNH という疾患は、再生不良性貧血（*Aplastic Anemia*：AA）とオーバーラップしていて、AA-PNH 症候群という病態を呈することがあります。本症例は AA-PNH 症候群の方ですが、最初には純粋な AA の病態を呈していました。症例の紹介をします。

症例は、57 歳の女性です。主訴が不正性器出血。現病歴では、2002 年 2 月に不正性器出血で産婦人科を受診し、血液検査にて汎血球減少を認めました。

初診時の検査所見では、著明な小球性貧血、血小板の減少を認めました。骨髓検査では著明な低形成を認め、重症の再生不良性貧血と診断しました。この時点では、生化学検査上は溶血を示唆する異常はなく、Ham 試験、砂糖水試験はいずれも陰性で、PNH を示唆する所見はありませんでした（表 1）。

その後の経過では、ステロイドパルス療法を 2 回施行した後、プレドニゾロン、シクロスポリンを投与して経過観察していました。また、2006 年ごろより胆嚢炎を繰り返していました。PNH の患者さんは感染症を契機に顕著な溶血発作を起こすことがあります。この患者さんの場合も 2007 年 4 月に胆嚢炎を契機に褐色尿が出現し、血液生化学データで著明な貧血、溶血所見を認めたため入院されました。

このときの検査値をみると、AA に伴う異常に加えて、LDH の著明な上昇、砂糖水試験が陽性、末梢血で PNH 型（CD55 陰性、CD59 陰性）の血球が

検出され、AA-PNH 症候群と診断しました（表 1）。

その後は、貧血の治療としてハプトグロビン製剤、プレドニゾロン点滴などを施行し、徐々に軽快してきたので、ステロイドの漸減で経過を見ていました。しかし、胆嚢炎をたびたび繰り返し、その度に溶血発作が起きたため、およそ 2~3 カ月に 1 回の赤血球輸血が必要でした。なお、著明な溶血発作がない時期でも、ヘモグロビンは 8 g/dl、LDH は 2,000 IU/L 程度であり、溶血は持続的にみられました。易疲労感が次第に増悪し、QOL が徐々に低下してきました。2011 年 1 月頃より QOL の低下に伴い就業困難となってきたため、新規に発売されたエクリズマブの点滴を 5 月 から開始しました。開始後、QOL は改善し、投与開始翌週よりある程度活発に動くことができるようになりました。また、投与開始後 2~3 週目から、LDH が正常化し、溶血所見は著明に改善しました。しかし、ヘモグロビンの改善は著明でなく、正常化せず 8~9 g/dl 前後で経過し、QOL の改善には寄与していました。このような経過は、エクリズマブの特徴とされています。AA の患者さんが AA-PNH 症候群に病型移行し、溶血発作を繰り返した経過を紹介しました。次のエピソードについての発表は整形外科の先生にお願いしたいと思います。

伊藤：ありがとうございます。今までのところで何か質問はありますか。

田内（血液内科）：通常は、AA は正球性正色素性貧血を呈します。この患者さんでは、初診時に小球性貧血となっていました。どうしてでしょうか。

安藤：不正性器出血もあり、鉄欠乏性貧血を合併していたためと考えられます。

伊藤：ありがとうございました。では、整形外科の西村先生より椎間板ヘルニアの経過について発表をお願いします。

椎間板ヘルニア

西村（整形外科）：主訴は腰痛と下肢痛です。平成 23 年 1 月ごろより腰痛、右下肢痛が出現するも経過を見ていました。平成 23 年 6 月ごろより再度主訴が出現し、徐々に増強しました。7 月に体動困難となり、当院に救急搬送となりました。

入院時身体所見について説明します。上下肢とも腱反射に異常なく、Babinski 反射もみられますが、病的な左右差はなく軽度でした。疼痛のため立位は

表1 検査所見

検査項目	初診時	PNH発症時
WBC (/ μ l)	2,300	2,200
RBC ($\times 10^4$ / μ l)	220	125
Hb (g/dl)	5.5	5.5
Ht (%)	18	17.1
MCV (fl)	81.8	136.8
Ret (‰)	7.1	87.5
PLT ($\times 10^4$ / μ l)	0.3	2.4
C3 (mg/dl)	66	not tested
C4 (mg/dl)	27	not tested
CH50 (U/ml)	30.1	not tested
D-dimer (μ g/ml)	1.29	not tested
GOT (U/l)	15	303
GPT (U/l)	19	82
LDH (U/l)	275	2,465
T-Bil (mg/dl)	0.58	6.8
BUN (mg/dl)	15	26.7
Cr (mg/dl)	0.66	1.54
UA (mg/dl)	3.2	7.3
Haptoglobin (mg/dl)	204	<10
Fe (μ g/dl)	137	138
Ferritin (ng/ml)	25	278.9
Coombs test (direct)	negative	negative
Sugar water test	negative	positive
CD59-negative erythrocytes (%)	not tested	36
CD59-negative granulocytes (%)	not tested	89.3
Bone marrow		
Nuclear cell count (/ μ l)	275,000	197,000
Myeloblasts (%)	0	0
Dysplastic cells (%)	<10	<10
Chromosome (Q-banding)	normal karyotype	normal karyotype

不可、片脚起立と歩行は不能で、体幹の stiffness は陽性でした。座位はでき、安定を保てました。上肢の症状は全くありませんでした。仰臥位にて SLR テストを行い、右で陽性となりました。

筋力は、右の母趾、E・H・L（長母趾伸筋）の軽度の低下を認めますが、その他は異常ありません。Patellar clonus、Ankle clonus はみられませんでした。膀胱直腸障害は認めず、知覚障害として右下肢下腿外側のしびれ感を認めました。

血液学的所見で貧血を認めました。炎症反応はみられず、受診時にはプレドニゾロン 10 mg/日を内服し、エクリズマブを定期的に投与していました。

エックス線では、腰椎全体に椎間の狭小化を認め

る以外は、明らかな異常を認めませんでした。MRI（T2 強調像）では、L4/5 高位に椎間板の変性所見を認め、水平断において正中からやや右側にかけてのヘルニアを認めました。この位置はちょうど右の L5 神経根が出る部位です。右の E.H.L の低下という症状は L5 神経根由来として矛盾しませんでした。SLR テスト陽性で、椎間板ヘルニアと診断しました。

入院後、右の神経根ブロックを行いました。透視下腹臥位で局所麻酔下に神経根に針を刺して、その痛み再現性があったので、同部にリドカイン約 3 ml を入れました。

経過について説明します。7月■に入院され、7月■褐色尿が出たため血液内科に相談しました。

経過観察後、7月■に神経根ブロックを施行しました。その後、徐々に下肢痛は軽快し歩行可能となりました。しかし、7月■に貧血が進行したため、ステロイド増量を行いました。疼痛改善後、7月■に血液内科に転科となりました。椎間板の解剖図をみると、椎間板中央部は髄核と称し、ヘルニアではこれが脱出します。この後方の後縦靭帯を突き破って脱出するヘルニアもあります。

腰椎椎間板ヘルニアは、比較的若年者に多く、髄核が水分に富む20～40歳代の発症が中心です。それ以上の年齢になると髄核自体の変性がみられるので、ヘルニアの発症は珍しくなります。症状としては急激な腰痛、下肢痛、体幹の前屈困難があります。ラセーグテストが陽性となり、一側下肢の知覚障害、筋力低下がみられます。発生機序は、圧力による髄核の脱出です。形態にはいろいろな種類があります。高位によって障害部位が分かれます。皆さんもよくやると思いますが、両下肢伸展位で下肢を挙上したとき、挙上下肢の大腿から下腿後面にしびれや痛みが発生します。これをSLRテストと呼び陽性となりました。70度以内で痛みが出る場合を陽性としています。また、Bragardテストという方法があります。足を挙上した状態で側関節を背屈したときに同症状が出るのが陽性です。両方とも坐骨神経の緊張兆候によりL4～S1の神経根障害で特徴的な所見です。また、FNST (femoral nerve stretch test) という方法があります。これは腹臥位で下肢を挙上する検査で、大腿神経、L2～L4の神経根症状で陽性となります。

今回の治療は神経根ブロックを選択しましたが、ヘルニアに対して手術を必要とする場合があります。手術は、椎弓を切除してヘルニアを取ります。1週間で退院可能で、2週間後には職場復帰、3カ月後にはスポーツを開始することができます。また、最近の内視鏡下でヘルニアを取る手術も行っています。今回は、保存療法を行ったのですが、まずこういう患者さんが来られたら、安静を保ち、マッサージや指圧を受けないよう指導します。また、NSAIDs、プロスタグランジン製剤、抗血栓薬を投与します。また、筋弛緩薬、ビタミン薬、ステロイド薬なども使用します。本症例のような激しい疼痛には神経根ブロックや硬膜外ブロックなどを行います。今回の入院では、既にステロイド治療を行っていたので、NSAIDsの投与と、プレガバリンの

内服を開始し、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®)、メコバラミンの点滴を行いました。侵襲の程度でみると、神経根ブロックは、局所麻酔下にて腹臥位で行う処置でそれほど侵襲は大きくないと考えます。しかし、針が神経根に刺さった瞬間にかなり強烈な疼痛が発生しますので、疼痛刺激によるPNHの症状悪化の可能性は否定できません。以上です。

伊藤：ありがとうございました。何か質問はありますか。

神経根ブロックで最終的に治療されましたが、基礎疾患を考慮してこの方法を選ばれたのか、それとも通常の判断において神経根ブロックで十分だったのか、どちらでしょうか。

西村：手術は保存療法を行っても難治性の場合に行います。基本的には3カ月経過後に下肢麻痺が進行してくる場合は手術を考慮したいと思います。この患者さんは、症状がかなり強かったのですが、ブロックにより症状がかなり改善しました。もし治療抵抗性となったら、血液内科にご相談し手術も考えたかもしれません。

伊藤：ありがとうございました。他に質問がなければ、次の経過を安藤先生にお願いします。

急性胆嚢炎

安藤：整形外科入院中は、今、説明していただいたとおりです。エクリズマブは維持量の900mgを2週間に1回投与していましたが、神経根ブロックはエクリズマブ投与の12日目でした。翌日に著明な溶血所見の悪化を認めました。エクリズマブの維持量を投与し、赤血球輸血を2単位行った上で、ステロイド増減の様子を見ました。溶血はその後悪化せずに経過いたしました。

その後の感染症の経過を説明します。7月■に軽度の右季肋部痛とともに貧血が悪化しました。炎症反応が少し上がっていたことから、胆嚢炎を疑いました。

次に、消化器内科に入院するまでの経過を説明いたします。整形外科の退院後は、溶血発作なくデータは安定していたため、2週間に1度900mgの維持量のエクリズマブを投与しながらプレドニンを徐々に減量していきました。輸血依存から離脱できたため、2011年10月末頃にプレドニンを中止しています。ところが、11月■に突然右季肋部の激

痛が出現し、胆嚢炎の再燃を疑ったため消化器内科で診ていただくことになりました。

伊藤：消化器内科の先生に急性胆嚢炎の経過についての説明をお願いしたいと思います。消化器内科の本定先生、お願いします。

本定（消化器内科）：私は、本症例の平成23年11月より胆嚢摘出術施行前までの経過について、発表させていただきます。

患者さんは57歳になっておられます。今回の主訴は右季肋部痛です。前述のとおり、胆石・胆嚢炎で2006年3月に入院された既往があり、このときは保存的加療にて軽快されています。今回の病歴では、朝に右季肋部痛が出現、最初は痛みが自制内でしたが、夜間に増悪し、救急外来を受診されました。身体所見上、右季肋部痛に圧痛及び軽度の筋性防御がありました。画像所見では、腹部超音波、CTにて胆嚢の腫大、壁肥厚及び周囲脂肪織の濃度上昇を認めました。以上から急性胆嚢炎と診断し、そのまま緊急入院となりました。

入院時の検査所見では、原疾患に伴う貧血、血小板減少を認め、尿所見では潜血陽性、ウロビリノーゲン陽性、沈渣では赤血球、白血球ともに強拡大視野下で著明に増加していました。生化学検査所見では、総ビリルビンが3.45 mg/dlでしたが、内訳は間接ビリルビンが優位な高ビリルビン血症でした。このときの炎症反応、すなわちCRPは1.0 mg/dlと低値でした。その他、生化学検査で有意な異常所見を認めませんでした。

腹部の超音波では、やや分かりにくいのですが、胆嚢管が見えます。輝度の高い部位があり、その下にアコースティックシャドウが見られます。つまり、胆嚢管の中に胆石が嵌頓している像が見られます。さらに、本来無エコーである胆嚢内部でもエコーの輝度が少し上がっています。胆嚢内部のほぼ全体が、デブリもしくは胆泥で充満されている像と分かります。また、胆嚢が球形に近い形で腫大しています。加えて、壁肥厚、壁が二重化を認めます。このような経過から胆嚢炎の所見と診断できます。Sonographic Murphy signが陽性でした。通常のMurphy signは、息を吸ったり吐いたりした時に右季肋部に痛みが出ます。超音波のプロブを使って胆嚢を描出した状態でMurphy signと同じことをします。それで痛みが出たら陽性になります。通常のMurphy signよりもsonographic Murphy signのほうが特異度

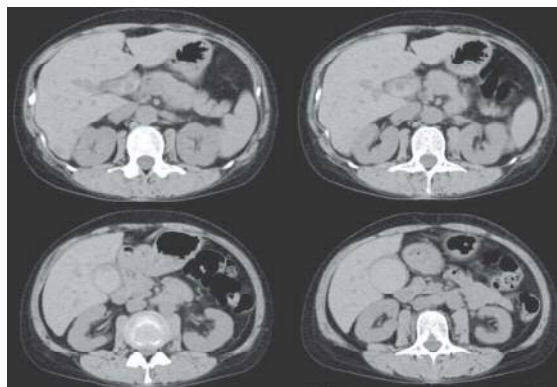


図1 胆嚢炎発症時の腹部CT所見



図2 胆嚢炎発症時のERCP（内視鏡的逆行性胆管膵管造影）所見

は高いと言われ、ガイドラインにも示されています。

腹部単純CT像を示します（図1）。先ほど説明した胆石をみることができます。周囲の少し濃度の高い部位は胆嚢管です。内部の少し黒い部位が嵌頓した胆石です。CTの画像でも胆嚢内部の濃度がかなり上昇していますので、胆泥、デブリの充満が示唆されます。壁肥厚も描出されています。周りの黒い組織は脂肪ですが、そこに濃度が境界不明瞭に上昇している部位があり、周囲への炎症の波及が示唆されます。

後で診断、重症度を示しますが、入院時は軽症の急性胆嚢炎という病態でした。しかし、入院翌日に炎症反応の上昇を認め、保存的加療では改善が見込めないと判断しました。そこで、内視鏡的な経鼻胆嚢ドレナージ（ENGBD）を試みました。

エックス線写真でみると、透視下で造影された胆管が分かります（図2）。拡張を伴っておらず、胆管の走行はスムーズで、特に異常所見は見られません。カテーテルを認めることができます。胆嚢管の分岐部も写真上分かりますが、胆嚢管が下向きになっています。通常カテーテルは下から上向きに

入っていくので、下向きの胆管へのカニューレシオンは非常に難しいとされています。そこで、カテーテルを特殊なものに変えました。先端が曲がるものを使いカニューレシオンを試みました。画像は示しませんが、胆嚢管や胆嚢頸部にたくさんの石が嵌頓している状態でしたので、カニューレシオンはとても難しく断念せざるを得ない状況でした。

炎症反応と発熱を経時的にみると、ちょうど ERCP を行った入院後2日目には、CRP が1 から 14 mg/dl まで上がっており、高熱もありました。抗菌薬メロペネムを1日2g投与して保存的に経過を見ていたところ、炎症反応は比較的速やかに改善しました。その後、抗菌薬をレボフロキサシンに変更し、治療を継続して手術まで経過観察を続けていました。

急性胆嚢炎に関する一般的な事項を説明します。急性胆嚢炎の約9割は、本症例のように胆嚢結石の胆嚢頸部ないしは胆嚢管内への嵌頓によって発症します。その結果、胆嚢に急性の炎症性疾患を生じます。本来、胆嚢の中の胆汁は無菌ですが、胆嚢内の胆汁がうっ滞することによって感染を起こして炎症が生じるのが一般的です。診断基準としては、右季肋部痛圧痛、腹膜刺激症状と Murphy sign が見られること、発熱、白血球数、CRP の上昇、急性胆嚢炎に特徴的な画像検査所見がみられることです。ただ、この中で画像所見がないと確定診断には至りません。診断基準では画像の読影がかなり重要視されています。

主な起炎菌は、大腸菌 (*Escherichia coli*) で31~40%を占めています。クレブシエラ、エンテロバクターなども散見され、緑膿菌や多剤耐性菌も時に検出されることがあります。推奨される抗菌薬としてはペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などが挙げられます。腎排泄型の抗菌薬を使う場合は、腎機能に応じた投与量の調節が必要です。また、起炎菌が同定され次第、菌種・感受性を考慮した上で抗菌スペクトルの狭い抗菌薬への De-escalation が望ましいとされます。

治療のアルゴリズムでは、まず重症度判定を行います。黄疸、気腫、膿瘍、腹膜炎などが指標になります。経験的にも胆嚢炎が重篤化すると黄疸が出てくることがあります。また、ガス産生菌などによる感染が惹起されると、気腫化、すなわち胆嚢の中にガスを認めるようになります。肝臓など周囲の臓器へ

の炎症が波及して、肝膿瘍などの膿瘍形成をみる場合があります。また、胆嚢が破けて胆汁が腹腔内に漏出して胆汁性腹膜炎を併発するケースもあり、このような状態がみられると重症胆嚢炎となります。手術ができるかできないかを判断する場合に、リスクの評価が必要で、その上で手術を行うことが一番望ましいとはされます。ただし、リスクがあつて、緊急手術ができない場合は、ドレナージを行うこととなります。PTGBD、PTGBA などの他にも内視鏡的な処置がありますが、ガイドラインには推奨度が示されています。経皮的な胆嚢ドレナージ、PTGBD が推奨度 B で推奨されています。内視鏡を行う場合には、熟練を要しますので、慣れた施設でないと施行が難しいという理由で推奨度は C になっていると思われます。

今回は PNH という基礎疾患があつたので、なるべく低侵襲なものに抑えようということで ENGBD を選択いたしました。ここでまとめたいと思います。本症例は、臨床的に中等度の急性胆嚢炎という最終診断になりました。ドレナージが困難で、過去にも胆嚢炎を起こした既往があり、今回も保存的治療し、軽快が得られました。しかし、また今後も同じような再発の可能性があります。PNH で侵襲性のある手技、手術を行うと溶血発作を来すことがあります。エクリズマブなどの薬剤併用により外科手術を施行した報告も散見されます。このような判断で、手術目的で外科にコンサルトいたしました。以上です。

伊藤：ありがとうございます。何か質問はありますか。

PNH は易感染性を特徴としますが、この急性胆嚢炎の程度はどうだったのでしょうか。免疫状態が正常の方でも見られる程度だったのですか。それともやはり易感染性を背景としていることを示唆する所見があつたのでしょうか。

本定：胆嚢炎では、ほぼ9割が胆石の嵌頓が原因になるので、むしろ溶血によって慢性的にビリルビン濃度が高いものが排泄されている状態だったと思います。胆汁内の成分が濃縮されていたことで、胆石ができるリスクが通常よりも高いと思います。起炎菌は通常と変わりはないと思いますが、胆石のリスクが高いので、その分、胆嚢炎のリスクにつながってくると思います。

伊藤：他には何かありますか。では、どうもあり

がとうございました。

この後、手術の経過を消化器外科の松土先生にお願いします。

松土（消化器外科）：手術までの経過は消化器内科の本定先生がお話しされたとおりです。右季肋部痛をから症状が始まり、急性胆嚢炎の診断で入院となりました。入院時には、白血球が5,200/ μ l、CRP 0.4 mg/dl でした。Hbは低値で9.4 g/dl、PLTも 7.3×10^4 / μ lと低値でした。ビリルビンは溶血によるもので、間接ビリルビンが高い状態でした。CTの説明は先ほどと同じですが、胆嚢管に石があり、胆嚢内には高吸収な粘稠度の高い胆汁を思わせるものがありました（図1）。胆嚢壁は全体的に全周性に肥厚している所見を認めました ERCPに関する説明も本定先生と同じですけれども、胆嚢管のところで造影が途絶えています（図2）。本来ならば胆嚢が写るべき位置にENGBDチューブが入らない。胆嚢管のところに石が嵌頓しているためにこのような所見がみられると考えられました。入院後に、禁飲食、補液、抗生物質投与で炎症反応は改善しましたが、繰り返し胆嚢炎を起こすという既往があり、手術目的で当科に転科となりました。最初は、溶血性疾患の合併があるため、侵襲が少ない腹腔鏡下胆嚢摘出術を予定していました。しかし、手術が始まってみると胆嚢自体はもう緊満していました。壁も著明に厚みがあって、通常なら鉗子で把持して胆嚢を持ち上げますが、把持のポジションがとれないくらいに胆嚢は緊満していました。中の胆汁を吸引することを試みましたが、胆嚢内の胆汁の粘稠度が極めて高く、穿刺して吸引しようとしても吸い出すことはできず、周辺にも繰り返す胆嚢炎により炎症が波及して癒着がみられました。大網などが胆嚢の周囲に癒着していて、胆嚢管も腹腔鏡では同定できないくらい癒着が著明でした。このままでは他臓器損傷を起こす可能性があると考えられたので、開腹手術へ移行しました。開腹後も胆嚢底部から剥離して行って、胆嚢管を同定しようとしたのですが、開腹後も、炎症が強くて癒着が強いために、胆嚢を途中で切開して、胆嚢管に嵌頓している石を摘出しました。胆嚢管に嵌頓した石を取り除いた後に、胆嚢管を出そうと思いましたが、総胆管との境界が不明瞭で、そのまま剥離することが困難でした。総胆管穿孔の危険があるので、胆嚢頸部のところで縫縮して手術を終了することにしました。洗浄して、持続吸引型の陰圧ド

レーンを留置して手術を終了しました。出血量は数10 mlでした。摘出した胆嚢の標本では、粘膜面が真っ黒に色素沈着していて、漿膜側も同様に色素沈着していました。

術後の経過を説明します。手術当日は、Hb 6.9 g/dlと低下していたため、病棟へ戻った後に洗浄赤血球を4単位輸血しました。翌日には飲水を開始し、ドレーンの排液はきれいでも特に問題がないために、その翌日に抜去しました。食事開始は通常より1日遅く、2日目に開始しましたが、その後も溶血の進行はなく、術後6日目に退院することができました。

PNHの手術症例では、手術自体や麻酔のストレスで容易に溶血発作を起こすことがあります。時には、致命的となるために慎重な管理を必要とすることがあります。周術期で特に気をつけなければいけないのは、溶血、血栓症、感染症です。文献では、溶血発作の軽減や予防のために輸血が有効であると述べられています。輸血の際には洗浄赤血球を選択が望ましく、文献によっては白血球除去フィルターを用いたものもあります。今回の症例では、溶血の予防のためにエクリズマブを使っています。血栓症に対しては、ヘパリンの静注を行っている文献もありましたが、他に悪化するという報告もあり、今回は使用せずフットポンプのみで対応しました。今回の症例では、周術期に溶血や血栓症などの合併症を伴うことなく経過しましたが、いろいろな面に気を配る特別な管理が必要と思われました。以上です。

伊藤：ありがとうございました。何か質問はありますか。特に先生方が気を使った点は何ですか。

松土：フットポンプと早期離床です。先ほど述べたとおり、ヘパリンは使用しませんでした。

伊藤：どうもありがとうございました。この症例のまとめを安藤先生にお願いします。

安藤：それでは、症例のまとめをいたします。

PNHでは、溶血発作を起こす原因として感染症が一番問題となります。睡眠、手術、上気道炎や感染性胃腸炎などの軽微な感染症、腰椎麻酔などの軽微な侵襲でも、溶血発作が起きることが知られています。また、明確な治療指針はなく、三大症状である血管内溶血、骨髄不全、血栓症に対する対症療法を中心に考えます。エクリズマブの使用は、血管内溶血の予防だけでなく、血栓症の予防効果もあると報告されています。しかし、発売後間もない薬ですので、適応や使用方法、治療戦略として明確な基準

がなく、また、副作用の報告も蓄積が十分でないことが、課題として残されています。

今回は、ステロイドや免疫抑制薬などの対症療法でコントロール不良だった難治性で輸血依存のAA-PNH患者で、エクリズマブの治療導入により、直後から患者のQOLが格段に向上し、溶血所見は改善を認めました。椎間板ヘルニアに対する神経ブロックを施行したのがエクリズマブ投与12日目、このときには一時、溶血所見が悪化しましたが、維持量継続により改善を認めました。この経験を踏まえて、手術前日にエクリズマブを投与した方が良いと考え、胆嚢炎の際にはエクリズマブの標準維持量を術前日に使用し、安全に開腹手術を行うことができました。手術前後に、血清エクリズマブ濃度を測定しました。手術後が62 µg/mlでした。この日にエクリズマブを投与しているの上昇しています。経過とともに、濃度は下がっています。文献的には、35 µg/ml以上であれば溶血発作は抑えられるとされていますが、手術では侵襲による溶血発作惹起が懸念され、どこまで濃度を高く保てば良いかということは未だに不明です。本症例の整形外科入院、消化器外科入院の経過はその解決に示唆を与えるのではないかと考えられました。また、エクリズマブの投与下では補体活性化による易感染性が懸念されます。エクリズマブ自体が血栓症のリスクを軽減することも報告されていますが、依然としてこの三大合併症の感染症のリスクはあるので、マネジメントが必要と思われます。

伊藤：ありがとうございました。何か質問はあり

ますか。

質問がなければ、感染症と血栓症のマネジメントについて、それぞれ感染制御部と臨床検査医学の先生方をお願いしています。まずは、感染症について感染制御部の福島先生、よろしく申し上げます。

感染症のマネジメント

福島（感染制御部）：今日は、PNH患者に対するエクリズマブ治療中の補体機能低下に伴う感染症について話をします。

はじめに、感染症診療の基本的な考え方を説明します。重要事項は、患者の背景、感染症のフォーカス、原因微生物を理解することです。感染症のフォーカスとは、どの臓器に感染症が起こっているかということで、今回の症例では、胆嚢となります。胆嚢炎であるならば、原因となりやすい微生物を推測し、患者の重症度を判断し、抗菌薬を決めます。さらに、適切な培養によって原因微生物を特定し、標的治療を行います。

次に、免疫不全と感染症の関係について説明します。まず免疫不全の種類を整理する必要があります。大きく分けると4つに分類され、好中球異常、液性免疫異常、細胞性免疫異常、特定臓器（脾臓など）の障害に分けられます（表2）。免疫不全の種類を分けるのがなぜ重要かということ、免疫不全のタイプが決まれば問題となる微生物の種類を推測することが容易になります。原因微生物が推測できれば、どの臓器を障害しやすいかを絞り込めるという利点があります。

表2 免疫不全の種類と原因微生物

免疫不全の種類	分類	感染症の種類	原因微生物
好中球異常	好中球減少	細菌感染症 真菌感染症	グラム陰性桿菌など アスペルギルス、カンジダ、ムーコルなど
	好中球機能異常	細菌感染症 真菌感染症	黄色ブドウ球菌、ノカルジア、グラム陰性桿菌 アスペルギルス
液性免疫不全		中耳炎、副鼻腔炎、肺炎 消化器感染症	肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラなど 腸内細菌など
細胞性免疫不全			サイトメガロウイルス、トキソプラズマ EBウイルス、単純ヘルペスウイルス 結核、非結核性抗酸菌、ニューモシスチス
補体欠損		莢膜を有する細菌による感染症	肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌
特定臓器の障害	脾臓 皮膚	莢膜を有する細菌による感染症	肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌 皮膚常在菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌

好中球減少の場合にはグラム陰性桿菌、特に緑膿菌などが起炎菌となることが多く、液性免疫異常の場合には肺炎球菌やインフルエンザ菌、モラキセラなどによって肺炎、中耳炎や副鼻腔炎などが起こりやすいということが知られています。細胞性免疫異常の場合には、サイトメガロウイルス、EBウイルス、単純ヘルペス、ヘルペス系ウイルスやニューモシチスなどが原因微生物としてかかわってきます。補体機能低下の場合には、莢膜を有する細菌によって感染症が起きやすいと知られています。特に代表的な細菌は肺炎球菌です。その他、インフルエンザ菌や髄膜炎菌が挙がってきます。脾臓摘出された患者でも、同様の感染症が起こりやすいとされています。

PNHの治療に伴って起こる免疫不全は、プレドニンや免疫抑制薬によって細胞性免疫が低下します。また、エクリズマブは補体機能低下をきたします。

細菌感染に対する補体の役割を説明します。液性免疫には抗体として働く免疫グロブリンがありますが、それを補助するのが補体です。補体は細菌の菌体に結合してオプソニン化し、食細胞の貪食作用を促進します。この作用により、莢膜を有する細菌に対して特に免疫反応を発揮することになります。補体のカスケードによれば、C3とC5が特にかかわることが分かります。さらにオプソニン効果の他に、溶菌作用、細胞の溶解に関与します。C3の機能が低下すると肺炎球菌やインフルエンザ菌の感染症が問題となり、C5～C9の段階での補体機能低下では髄膜炎菌の感染症も問題となります。エクリズマブの場合はC5の機能を低下させるため、髄膜炎菌の侵襲性感染症が問題となるのです。

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は、髄膜炎や菌血症を引き起こすグラム陰性球菌です。その菌の表面上の莢膜多糖体の抗原によって13種類の血清型がありますが、ヒトに病原性を起こすのはA、B、C、

Y、W-135の5種類です。主な流行地域は、アフリカ諸国です。WHOが示した地図でみると、アフリカのサバンナの近くで流行し、Meningococcal belt (髄膜炎ベルト) と呼ばれています。この菌は飛沫感染で感染しますので、乾燥している時期のアフリカで流行することが理解できます。髄膜炎ベルトで流行しやすいのは血清型のA群です。その他に、この菌は先進諸国でも散発的に流行することがあって、欧米ではB群やC群、またサウジアラビアのメッカ巡礼などでは2000年以降にW-135タイプが流行しています。日本では稀な感染症ですが、主に日本における髄膜炎菌髄膜炎の患者は年間20例程度と稀な感染症ですが、なぜ日本では患者数が少ないのかは、よく分かっていません。日本で検出される髄膜炎菌の血清型は、主にBやYです。

日本では稀な感染症のため、髄膜炎菌ワクチンは、日本では認可されていません。エクリズマブを投与する前に接種しなければいけないので、海外から輸入しています。東京医大では渡航者医療センターで輸入していて、エクリズマブを開始する前の患者に接種を行っています(表3)。髄膜炎菌ワクチンのその他の適応は、脾臓摘出後や補体欠損症、アフリカの髄膜炎ベルトへの渡航者などです。世界には、2種類のワクチンが存在します。多糖体ワクチンと、蛋白を結合させた結合型ワクチンです。どちらも4つ血清型が含まれていますが、血清型Bに対しては、どちらのワクチンでも予防できません。日本では血清型Bが多いので、このワクチンを接種しても、エクリズマブ投与中に髄膜炎菌の感染症を100%予防できるわけではありません。

最後に、本症例への提言です。PNHに対するエクリズマブ治療により、C5機能低下を来し、特に髄膜炎菌などの侵襲性感染症を来することが報告されていますが、今回の症例におけるフォーカスは胆嚢でした。髄膜炎菌は胆嚢炎を起こさないのに、今回の急性胆嚢炎には髄膜炎菌等は関与していなかった

表3 髄膜炎菌ワクチンの種類

項目	多糖体ワクチン (MPSV4)	結合型ワクチン (MCV4)
商品名	Menomune [®] 、Mencevax [®] 、ACWY-VAX [®]	Menactra [®]
タイプ	A、C、Y、W-135	A、C、Y、W-135
回数	1回	1回
投与量	0.5 ml	0.5 ml
接種法	皮下	筋注

と考えられます。

胆嚢炎の原因微生物は、主に大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクターなどの腸内細菌と推測されます。原因微生物を確定するためには、血液培養と胆汁培養が必要になります。先ほど消化器内科の先生から説明があったように、いろいろな抗菌薬がエンピリックに使われています。原因微生物を特定次第、その原因微生物に効果のある抗菌薬に変えていくのが一般的な治療方針です。ただし、急性胆嚢炎の場合には、抗菌薬治療だけで十分でなく、ドレナージや胆嚢摘出術も重要になります。

感染症の観点からの説明は以上です。ありがとうございます。

伊藤：ありがとうございます。

補体機能が低下したときの感染症のマネジメントについて、非常に詳しく説明していただきました。何か質問はありますか。

髄膜炎菌感染症は日本では極めて少ないと言われていると思うんですけども、やはり日本でエクリズマブを使うときも髄膜炎菌ワクチンを接種した方が良いのですか。

福島：海外では症例数が多いので、エクリズマブを使う前には接種したほうが良いと思います。しかし、日本で疫学的な面から接種をしたほうが良いかどうかは、今後エクリズマブを使いながらエビデンスを蓄積する必要があると思います。

伊藤：どうもありがとうございます。

次は臨床検査医学の近澤先生に、血栓症のマネジメントについて説明をお願いします。

血栓症のマネジメント

近澤（臨床検査医学科）：PNHに見られる血栓症の機序、予防、発症時の対応についてお話しさせていただきます。

今までいろいろな先生方がお話されていますが、白血球や赤血球と同じように、血小板の膜上にも補体制御蛋白が存在します。CD59やCD55と呼ばれる蛋白が、アンカーにより血小板につなぎ止められて、補体から攻撃されるのを守っています。PNHにおいてはアンカーがなくなってしまうので、それによって補体制御蛋白も欠損して、補体が活性化したときに血小板が攻撃されてしまいます。それが血栓症の原因とされています。

血小板上の補体制御蛋白の中で最も重要なのが

CD59です。補体が活性化されると、最終的にmembrane attack complexes (MACs) と呼ばれる複合体を形成します。CD59と呼ばれる補体制御蛋白は、その複合体を形成することを防ぐと言われていています。古典的補体活性化経路で発生するC5b678にC9が結合すると、最終的にMACsを形成します。しかし、vesicle と呼ばれる小胞を補体に投げかけることで、補体が血小板に近づいてくるのを防ぐような機序があります。

古典的補体経路は、鬼とこん棒に例えられます。鬼がC5b678で、これは最後から1つ手前まで活性化された補体経路の補体因子です。最後にこん棒に例えられるC9が結合して、細胞膜への攻撃が開始されます。

PNHにおける血栓症には大きな3つの機序がありますので、それを説明します（図3）。

機序を説明する前に、重要なのはCD59の欠損です。つまり、アンカーが欠損して、CD59が血小板の細胞膜から外れた状態では、鬼であるC5b678が、こん棒であるC9を得やすくなってしまいます。

血小板自身としては、補体を寄せ付けないようにvesicle と呼ばれる小胞をたくさん出して対応します。血小板側からはどんどんvesicleを出して、補体側からはどんどん血小板を攻撃します。その小胞の中にプロトロンビナーゼ複合体がたくさん含まれています。それが凝固因子の共通系の中でプロトロンビンをトロンビンに変えていきます。凝固カスケードの中でこの変化を促進する方向に働くことが1つ目の血栓症の機序とされています（図3-①）。

2つ目の血栓症の機序は、MACs自体が血管内皮細胞を攻撃することが血栓症の原因となることです。さらに、血管内皮が壊されますので、血管内皮から組織因子が放出されることにより、外因系の凝固系が促進されることがあります。また、PNHでは欠損するアンカー蛋白自体が正常な血管内皮にも存在していて、血管内皮も補体制御蛋白で守られていますが、その防御機序がなくなることで、より血栓が形成されやすくなると言われています（図3-②）。

最後に、3つ目の機序を説明します。それは線溶系の障害です。線溶系では、プラスミノゲンがプラスミンに変わって、フィブリン、血栓を分解し、フィブリン分解産物をつくる部分があります。その

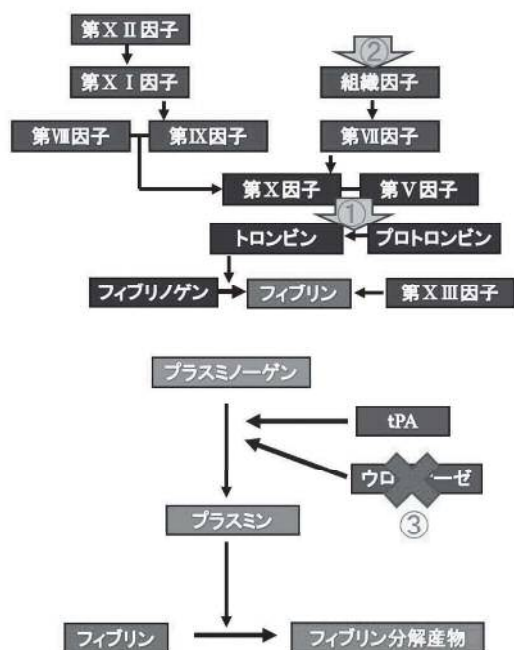


図3 発作性夜間血色素尿症（PNH）における血栓症の機序
tPA：組織型プラスミノゲン活性化因子

過程でプラスミノゲンがプラスミンに変わる際にウロキナーゼが重要な役割を果たしますが、PNHではこのウロキナーゼの作用が正常に機能しないと言われ、これは最後の血栓症の機序です（図3-③）。

最終的に血栓を溶解するとき重要なのが単球です。単球の表面にもアンカー蛋白があり、この蛋白質がウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーターレセプターということで、ウロキナーゼがプラスミノゲンアクチベーターと結合したときに、単球がはさみのように血栓を切り刻んでいきます。PNHでは、アンカー蛋白が欠損するために、このはさみが機能しないので、血栓の溶解、線溶がうまくいかずに血栓症に至ると言われています。

UpToDateでは、PNHにおける血栓症の管理について次のように記載されています。粗大で致死的となり得る血栓を生じた場合には、禁忌例を除いて、3～4日以内に血栓溶解療法を考慮します。脳内血栓を来した場合には特に出血リスクが高いので注意が必要です。血栓を形成した場合、急性期にはヘパリンによる抗凝固療法を行います。腹腔内や頭蓋内の血栓症を有する場合、エクリズマブを使用することが推奨されています。明らかな血栓形成例には、急性期が過ぎた後もヘパリンやワルファリンを用い

た抗凝固療法を行います。再発性血栓症を来した症例で、エクリズマブを使用したところ、抗凝固療法中止後も血栓再発が起きなかった3症例が報告されていました。また、最長9年にわたってエクリズマブを投与したPNH190症例を観察したところ、血栓症を起こしたのは3例のみであったと報告されています。

周術期の血栓形成予防についても、UpToDateに基づいて説明します。周術期には未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリンの使用が推奨されています。周術期にエクリズマブの投与を行うことに関してはまだ十分なエビデンスの蓄積がなく、投与スケジュールについても言及されていません。補体活性化が血栓形成に寄与する可能性があり、プレドニゾン0.5～1.0 mg/kg/dayの投与を行うことも考慮されますが、効果に関するエビデンスは蓄積されていないとのことでした。PNHクローンの顆粒球が50%を上回る症例の場合には、PT-INR 2.0～3.0を目標にワルファリン内服を行うことが推奨されています。

今回の症例について説明します。今回のPNH症例では、手術前日にエクリズマブを投与して、周術期にヘパリンによる抗凝固療法は行わずに管理し、血栓症は発症しませんでした。PNH症例における周術期のエクリズマブ投与に関しては、十分なエビデンスはありません。けれども、投与症例において長期の血栓形成予防効果を示すという報告があります。血栓予防の目的で、今後は、本症例のような周術期のエクリズマブ投与を考慮すべきと思われます。

以上です。

伊藤：ありがとうございました。何か質問はありますか。

質問がなければ、簡単にまとめをしたいと思えます。

総 括

伊藤：日本血液学会の教育講演で西村先生が話された内容を追加します（図4）。

1つ目は、最近、溶血の病態で一酸化窒素（NO）が関与していると言われていることです。赤血球にNO産生酵素があって、赤血球が減ることでNOの合成が減ります。また、溶血することで遊離ヘモグロビンが出てきますので、それによりNOが捕縛さ

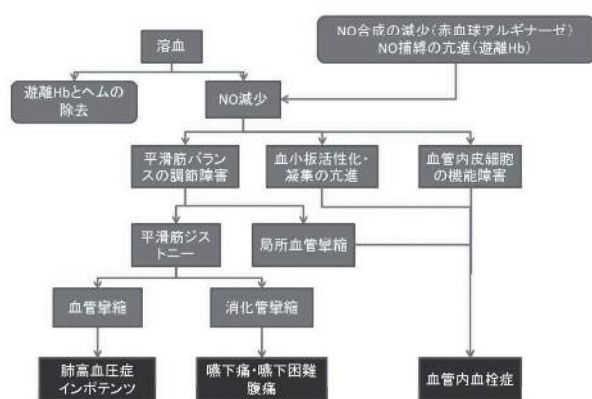


図4 発作性夜間血色素尿症 (PNH) における一酸化窒素 (NO) の様々な病態への関与

れて減ります。この NO の減少が、肺高血圧、インポテンツ、嚔下痛、嚔下困難、腹痛、血栓症、いろいろ多彩な症状の形成に関与するということです。

溶血を抑えることが、いろいろな病態を抑えることにつながり、エクリズマブ治療が有効であると言われています。

エクリズマブの効果は、溶血を抑制するだけではなく、貧血を改善する効果もあり、その他にも疲労感、血栓症、腎機能を回復するなどのいろいろな症状に効果があると期待されています。

PNH の治療は、エクリズマブという薬ができたことで、病気のコントロールが容易になり、生存率で考えると、健康な方と同じぐらいの寿命が期待できるとされています。今後の課題としては、国民の医療費の問題やそれに伴う患者さんの負担増大をどうするかということが挙げられます。

簡単ですが、以上をまとめたいと思います。

皆様、お疲れさまです。第 420 回東京医科大学臨床懇話会を終了とします。