

第1回 腫瘍・血液内科勉強会

貧血

(再生不良性貧血と発作性夜間血色素尿症)

平成27年6月18日

造血機構

造血幹細胞

骨髓系幹細胞

リンパ系幹細胞

骨髓

末梢血

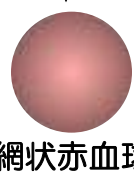


前赤芽球



赤芽球

脱核



網状赤血球



赤血球



単芽球



単球



骨髓芽球



前骨髓球



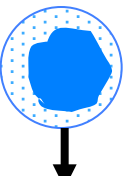
骨髓球



後骨髓球



好中球



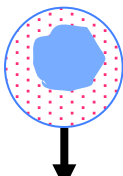
骨髓球



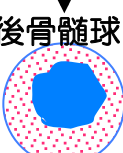
後骨髓球



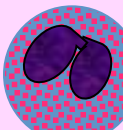
好塩基球



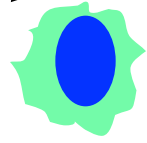
骨髓球



後骨髓球



好酸球



巨核芽球



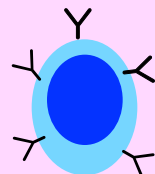
巨核球



血小板



リンパ芽球



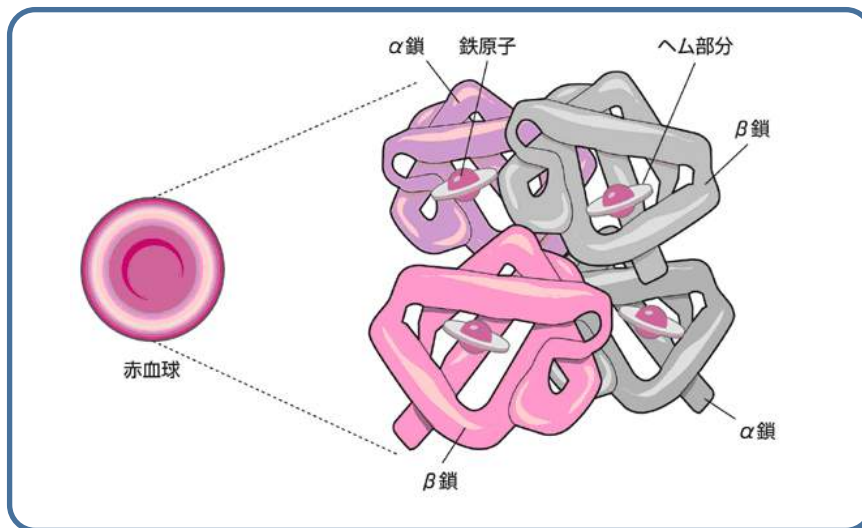
B細胞



T細胞

貧血の定義

● ヘモグロビンの構造



ヘム: 2価の鉄原子を有するポルフィリン誘導体

グロビン: α ・ β サブユニットからなるポリペプチド

❖ 貧血とは、

「単位容積の血液中に含まれているヘモグロビン(Hb)量の減少」

成人男性で13g/dl未満、成人女性で12g/dl未満が貧血の指標。
(ただし妊婦や幼児では11g/dl未満)

貧血の症状

●顔色不良

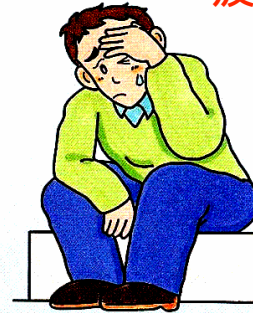


●動悸



●息切れ

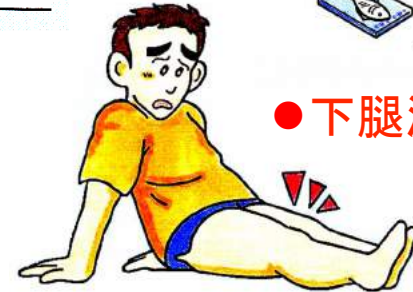
●疲労感



●食欲不振

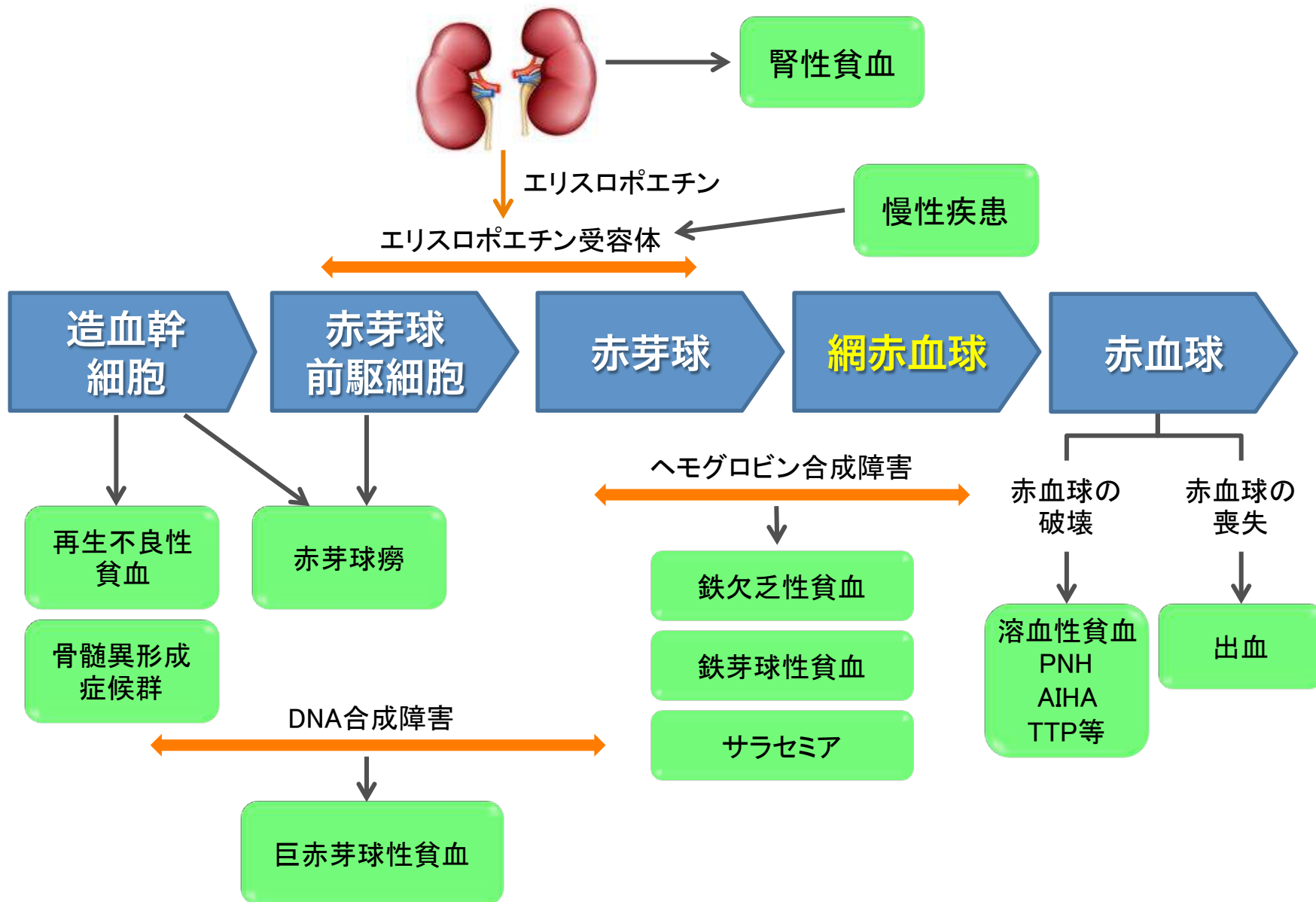


●下腿浮腫



その他、37℃前半の微熱、頭痛、耳鳴り、めまい、冷え性(寒がり)等も。

赤血球産生過程と貧血

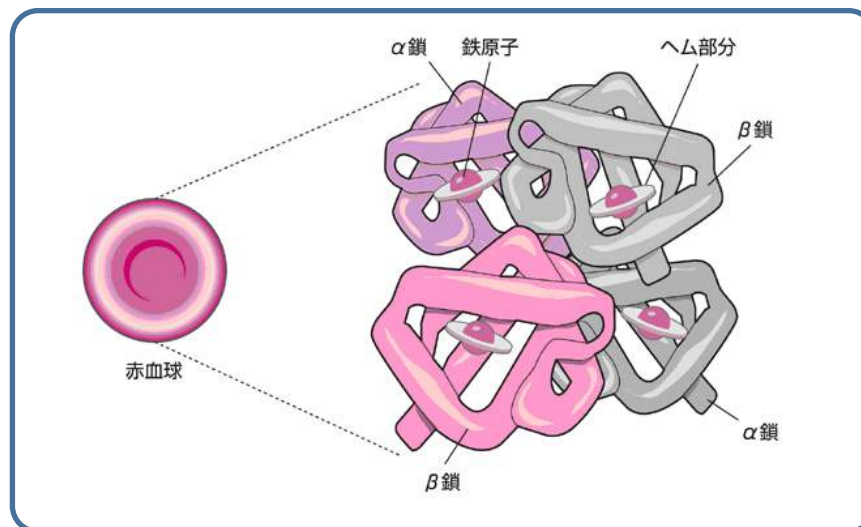


発症機序による貧血の分類

分 類	代表的疾患
赤血球産生の低下	造血幹細胞・前駆細胞の異常 再生不良性貧血(AA) 、 骨髓異形成症候群(MDS) 赤芽球癆
	赤芽球の増殖障害 (DNA合成障害) ビタミンB ₁₂ 欠乏、葉酸欠乏
	赤芽球の成熟障害 (ヘモグロビン合成障害) ヘムの合成障害:鉄欠乏性貧血・鉄芽球性貧血 グロビンの合成異常:サラセミア
	エリスロポエチン産生低下 腎性貧血、慢性疾患に伴う貧血
	造血巣の減少 造血器腫瘍、癌の骨髓転移
赤血球破壊の亢進 (溶血性貧血)	赤血球自体の異常 遺伝性球状赤血球症、 発作性夜間血色素尿症(PNH)
	赤血球以外の異常 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、播種性血管内凝固症候群(DIC)
赤血球の分布異常	脾腫を伴う疾患 肝硬変、Banti症候群
出血	外傷、消化管・婦人科疾患

赤血球指数とは

● ヘモグロビンの構造



MCV: 平均赤血球容積 (80–100 fl)

$$\frac{\text{Ht (\%)}}{\text{赤血球数 (10}^6\text{/}\mu\text{l)}} \times 10$$

MCH: 平均赤血球血色素量 (26–32 pg)

$$\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{赤血球数 (10}^6\text{/}\mu\text{l)}} \times 10$$

MCHC: 平均赤血球血色素濃度 (32–35 %)

$$\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Hb (\%)}} \times 100$$

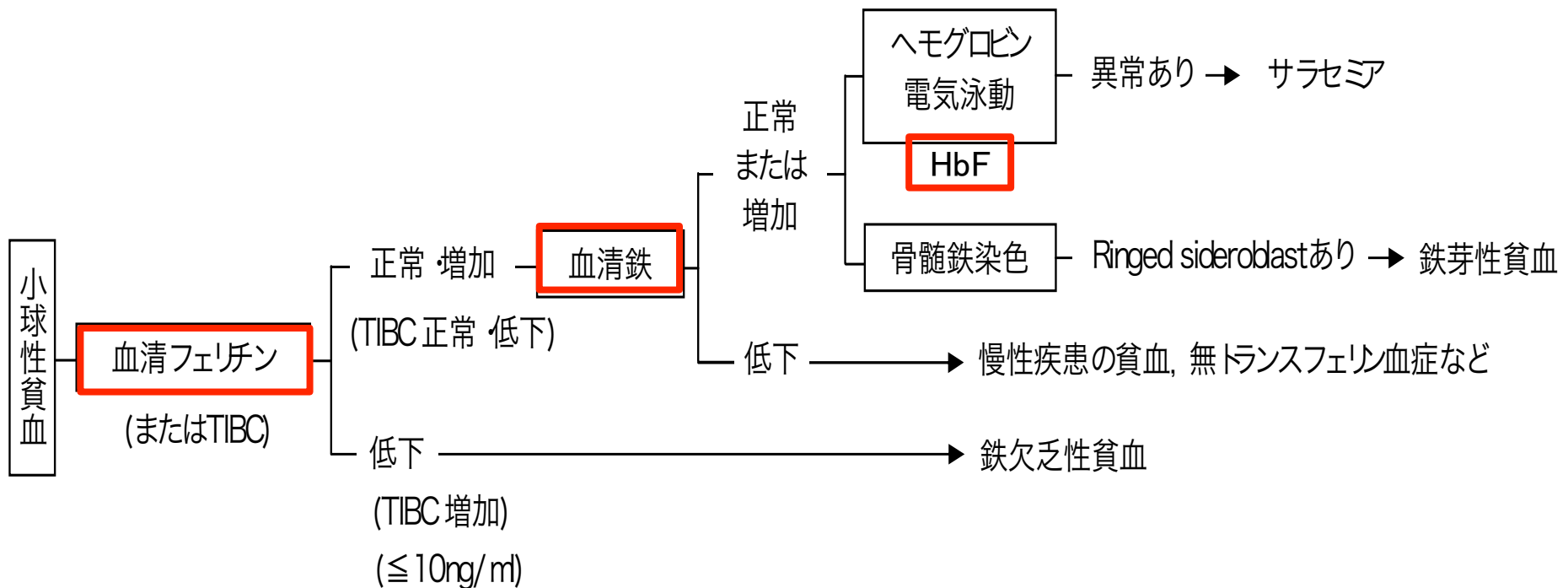
MCV・網赤血球に基づく貧血の鑑別

MCV (fl)	貧血の型		鑑別診断
< 80	小球性貧血	網赤血球数 上昇	サラセミア
		網赤血球数 正常～低下	鉄欠乏性貧血 鉄芽球性貧血 慢性疾患に伴う貧血
80 ～ 100	正球性貧血	網赤血球数 上昇	溶血性貧血：自己免疫性・遺伝性・発作性夜間 血色素尿症(PNH)等 出血後の回復期
		網赤血球数 正常～低下	腎性貧血 慢性疾患に伴う貧血 再生不良性貧血(AA)・赤芽球癆 造血器悪性腫瘍 癌の骨髄転移
> 100	大球性貧血	網赤血球数 上昇*	溶血性貧血 出血後の回復期
		網赤血球数 正常～低下	巨赤芽球性貧血：ビタミンB ₁₂ 欠乏・葉酸欠乏 肝疾患・アルコール中毒 甲状腺機能低下症 骨髄異形成症候群(MDS)

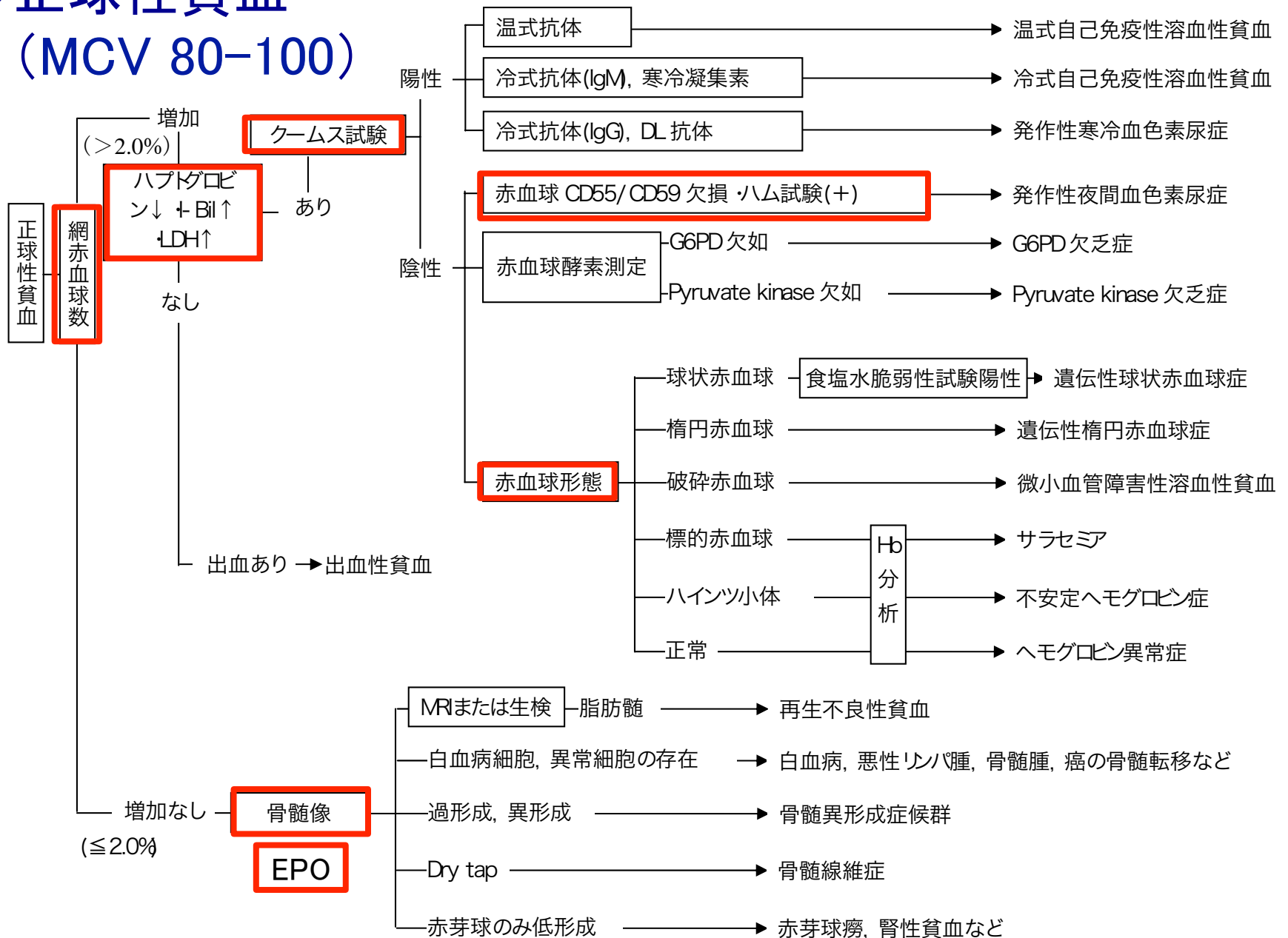
* MCVの大きい網赤血球が急激に増加すると大球性貧血となる。

貧血の確定診断の進め方

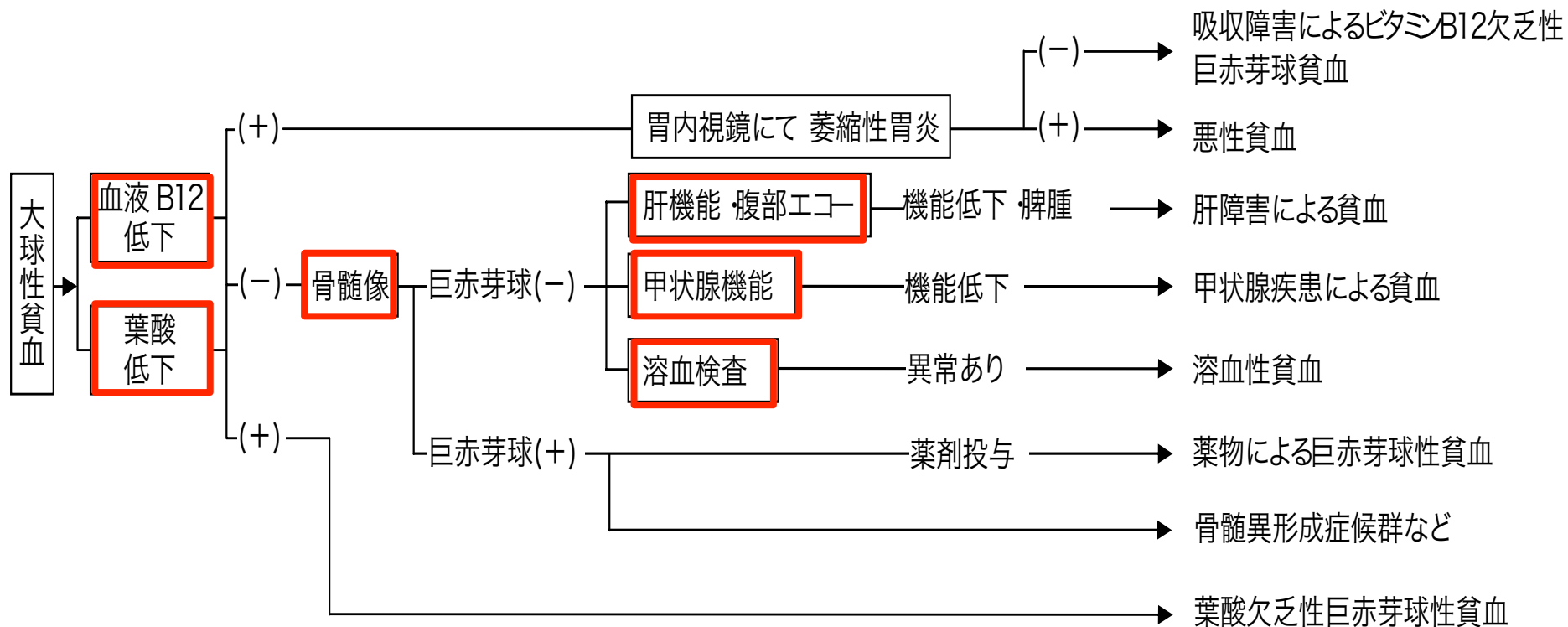
● 小球性貧血 (MCV<80)



● 正球性貧血 (MCV 80-100)



●大球性貧血(MCV>100)



貧血の鑑別に用いられる検査

1. 末梢血液検査

血算・赤血球指数・血液像

2. 生化学検査

血清鉄・UIBC・フェリチン、ビタミンB₁₂・葉酸

溶血所見: LDH・間接ビリルビン上昇、ハプトグロビン低下

肝機能(ウイルス抗原・抗体含む)、腎機能(エリスロポエチン含む)

甲状腺機能: TSH・FT₃・FT₄

3. 自己抗体

直接・間接クームス試験

(抗内因子抗体・抗胃壁細胞抗体)

4. 画像検査

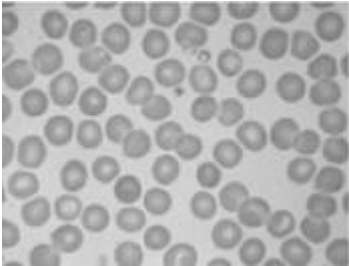
脾腫、悪性腫瘍、脂肪髄化

5. その他の特殊検査

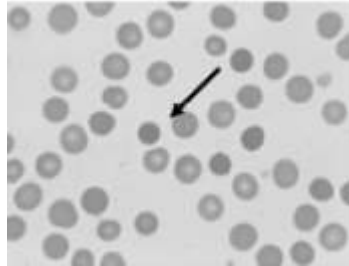
骨髓検査、赤血球CD55/CD59測定、ヘモグロビン分析(HbF)

貧血で見られる様々な赤血球形態

● 正常赤血球

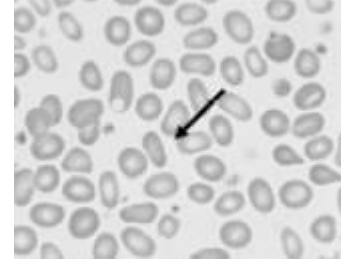


● 球状赤血球



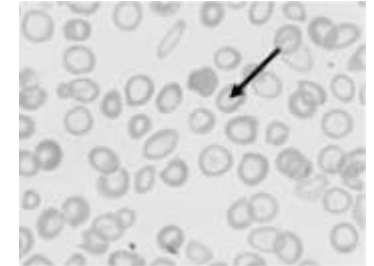
遺伝性球状赤血球症
自己免疫性溶血性貧血
微小血管症

● 楕円赤血球



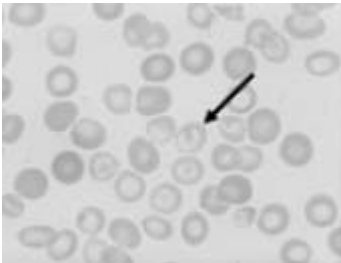
遺伝性楕円赤血球症
骨髓異形成症候群
鉄欠乏性貧血

● 菲薄赤血球



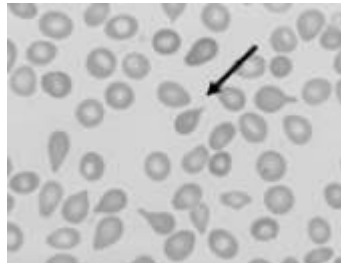
鉄欠乏性貧血
慢性炎症性疾患の貧血

● 標的赤血球



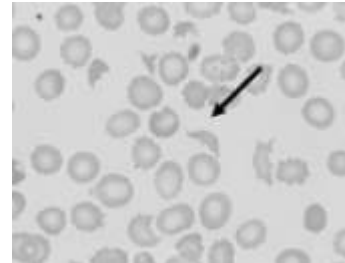
サラセミア、閉塞性黄疸
鉄芽球性貧血
鉄欠乏性貧血

● 涙滴赤血球



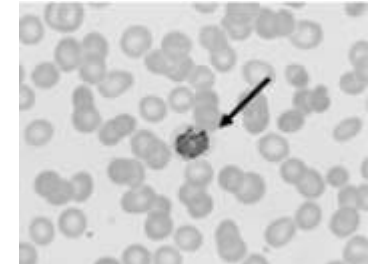
骨髓線維症
骨髓の線維化

● 破碎赤血球



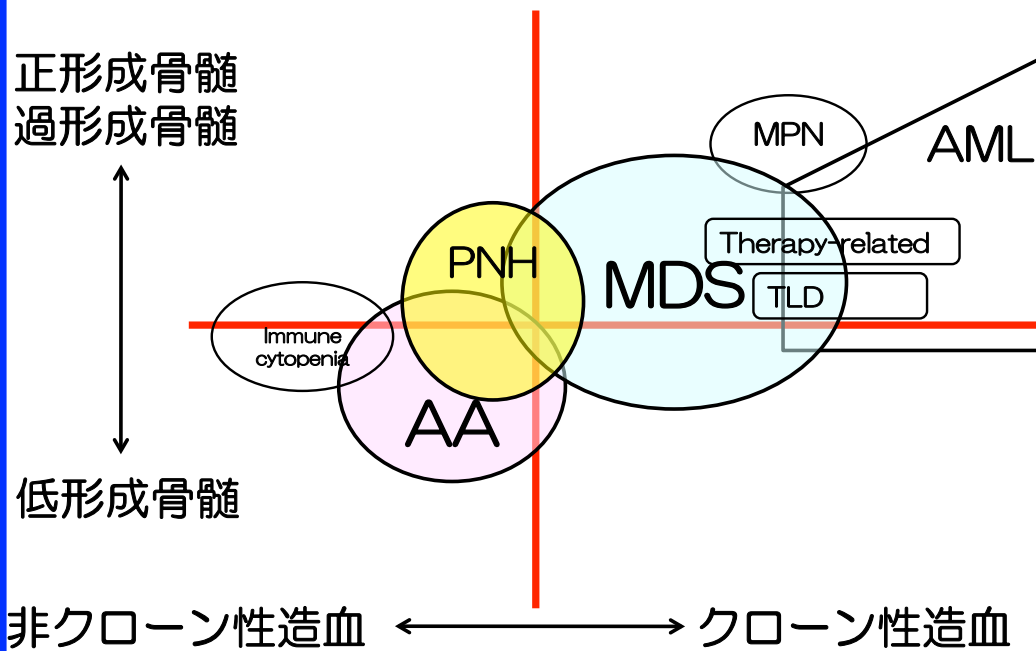
TTP、HUS、薬剤性
行軍血色素尿症

● マラリア原虫



三日熱
熱帯熱マラリア

後天性骨髄不全症候群 新規発症5-10/10万人:血液内科領域



貧血鑑別の
ポイント

その他の貧血
大部分:総合内科・免疫内科領域

再生不良性貧血 (AA)

Aplastic anemia: AA

疾患の特徴・定義

- 末梢血でのすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群。骨髄に芽球や細網線維の増加がみられないことも診断に必須の条件である。
- 他の疾患を除外することによって初めて再生不良性貧血と診断することができる。
- 病気の本態は「骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」ということができる。

【疫学】 臨床個人調査票による解析(2006年)では、患者数は約11,000人、年間発症頻度は6人/100万人前後であった。

男性：女性1：1.5と女性が多い。20歳代と60～70歳代にピークがある。

【症状】 貧血症状・出血傾向・発熱(感染症)

《参考》 難病情報センターHP：<http://www.nanbyou.or.jp/>

病型分類

I. 先天性

1. Fanconi貧血
2. Dyskeratosis congenita
3. その他

II. 後天性

1. 一次性(特発性)
2. 二次性(薬剤、化学物質、放射線など)
3. 特殊型
 - ・肝炎後再生不良性貧血
 - ・再生不良性貧血-PNH症候群

発症機序

特発性再生不良性貧血

```
graph TD; A[特発性再生不良性貧血] --> B[造血幹細胞自身の質的異常]; A --> C[免疫学的機序による造血幹細胞の傷害];
```

造血幹細胞自身の
質的異常

免疫学的機序による
造血幹細胞の傷害

造血幹細胞自身の異常とする根拠

- 後に染色体異常が検出される。
- 骨髄異形成症候群(MDS)・急性骨髄性白血病(AML)に移行する例がある。
- MDSの中に、AAと区別できない血液及び骨髄所見を呈する例がある。

免疫学的機序によるとする根拠

- 一卵性双生児の健常ドナーから移植前処置なしに骨髄を移植した場合、約半数にしか造血の回復が得られない。
- 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)やシクロスポリンなどの免疫抑制療法が奏効する。
- シクロスポリンの減量によって再生不良性貧血が再燃し、増量によって再寛解に至る例がある。

再生不良性貧血の診断

患者の訴え：貧血症状、出血傾向、感染に伴う発熱

末梢血液像：正球性貧血($\text{Hb} < 10\text{g/dl}$)、網赤血球絶対数が正常ないし減少
血小板減少($< 10\text{万}/\mu\text{l}$)
白血球減少：好中球減少($< 1500/\mu\text{l}$)、リンパ球比率の上昇

骨髓像：造血細胞成分の減少、リンパ球比率の上昇
脂肪髄化(MRIでも確認)

他の骨髓造血能低下をきたす疾患を除外：
特に骨髓線維症・低形成性骨髓異形成症候群・PNH・骨髓癌腫症など

鉄代謝所見：血清鉄値上昇
不飽和鉄結合能低下

診断確定

薬剤歴、既往歴、職業歴の聴取

病型決定

重症度分類(平成16年度修正)

Stage 5 最重症	好中球 200/ μ L未満に加えて、以下の1項目以上を満たす		
	網赤血球	20,000/ μ L	未満
	血小板	20,000/ μ L	未満
Stage 4 重症	以下の2項目以上を満たす		
	網赤血球	20,000/ μ L	未満
	好中球	500/ μ L	未満
	血小板	20,000/ μ L	未満
Stage 3 やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする		
	網赤血球	60,000/ μ L	未満
	好中球	1,000/ μ L	未満
	血小板	50,000/ μ L	未満
Stage 2 中等症	以下の2項目以上を満たす		
	網赤血球	60,000/ μ L	未満
	好中球	1,000/ μ L	未満
	血小板	50,000/ μ L	未満
Stage 1 軽症	上記以外のもの		

*定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の赤血球輸血が必要なときを指す。

治療

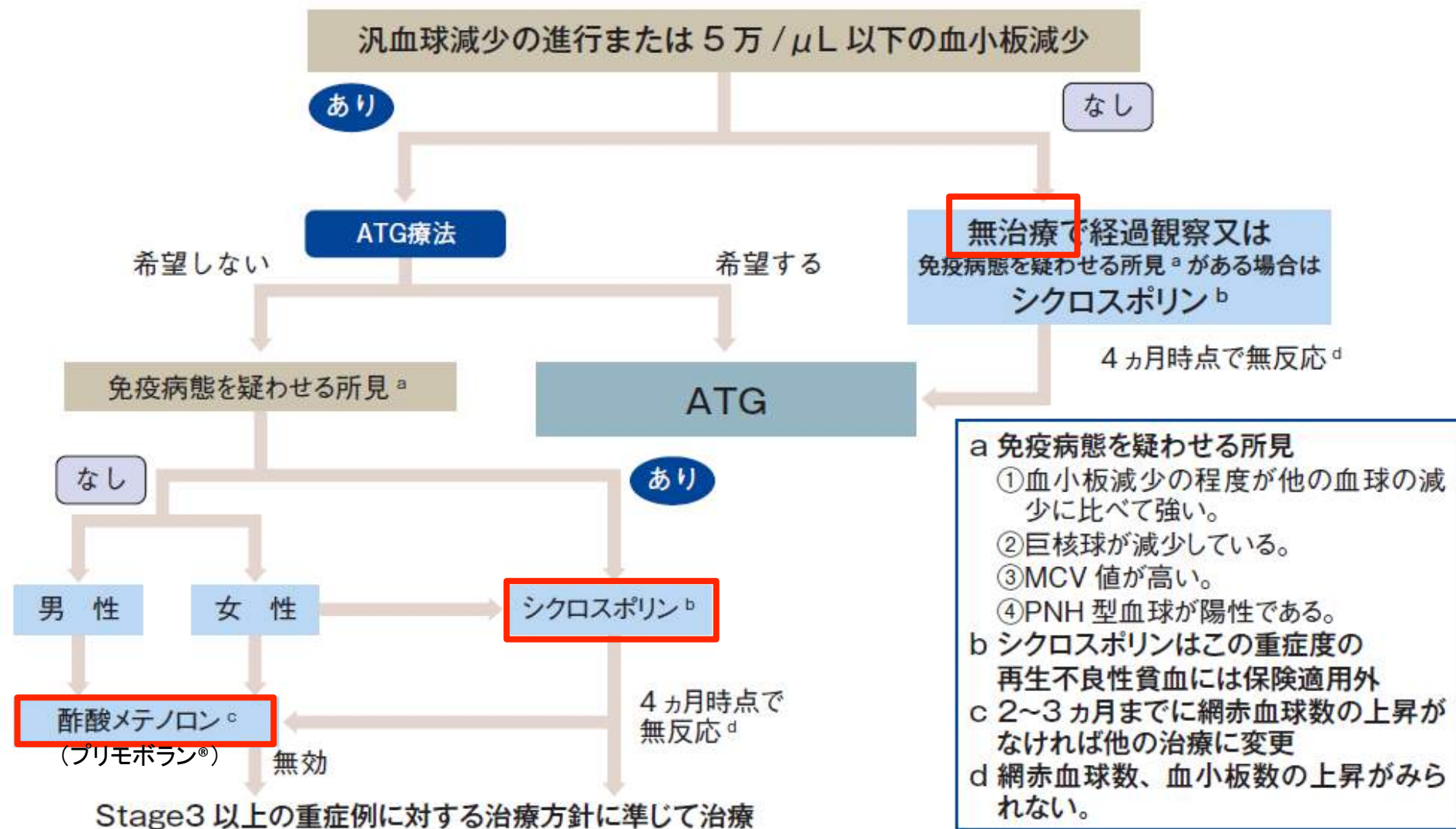
1. 支持療法

- ① 輸血（赤血球輸血、血小板輸血、顆粒球輸血）
- ② 造血因子（G-CSF）
- ③ 鉄キレート療法

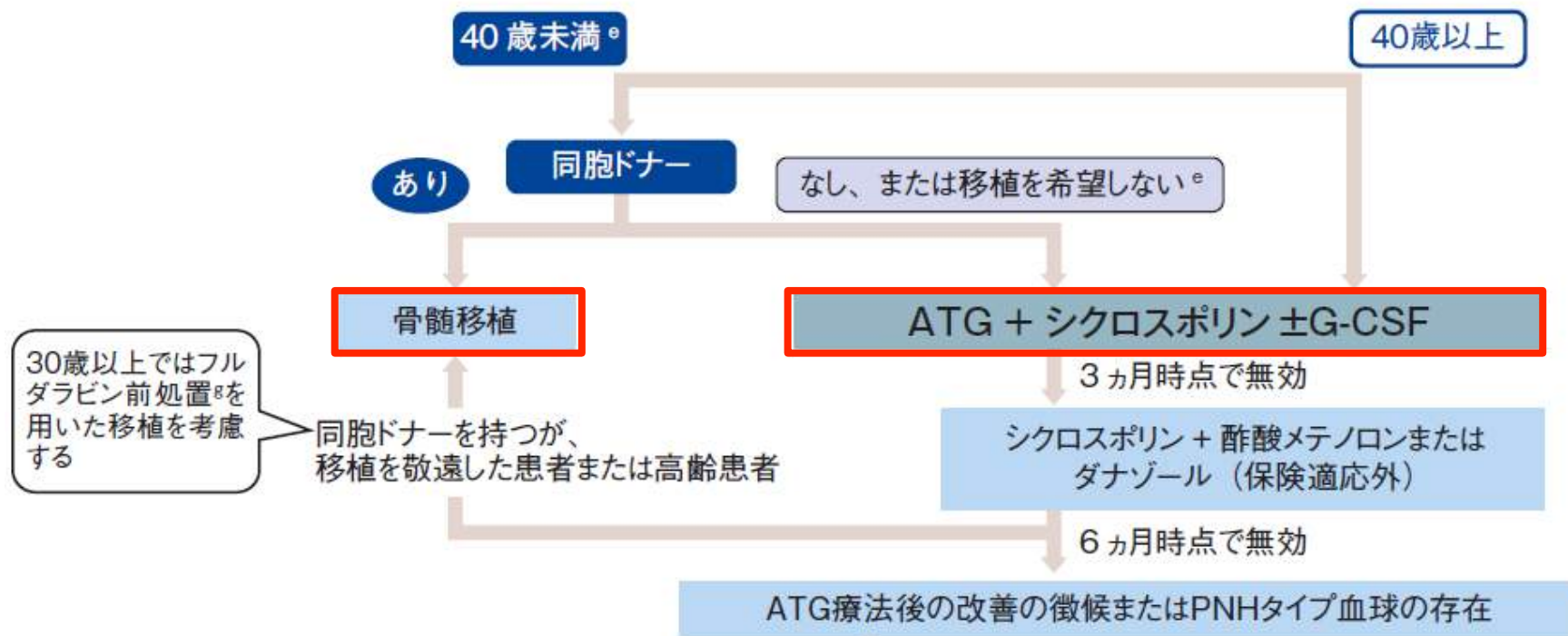
2. 造血回復を目指した薬物療法

- ① 免疫抑制療法
- ② 蛋白同化ステロイド療法
- ③ 造血幹細胞移植

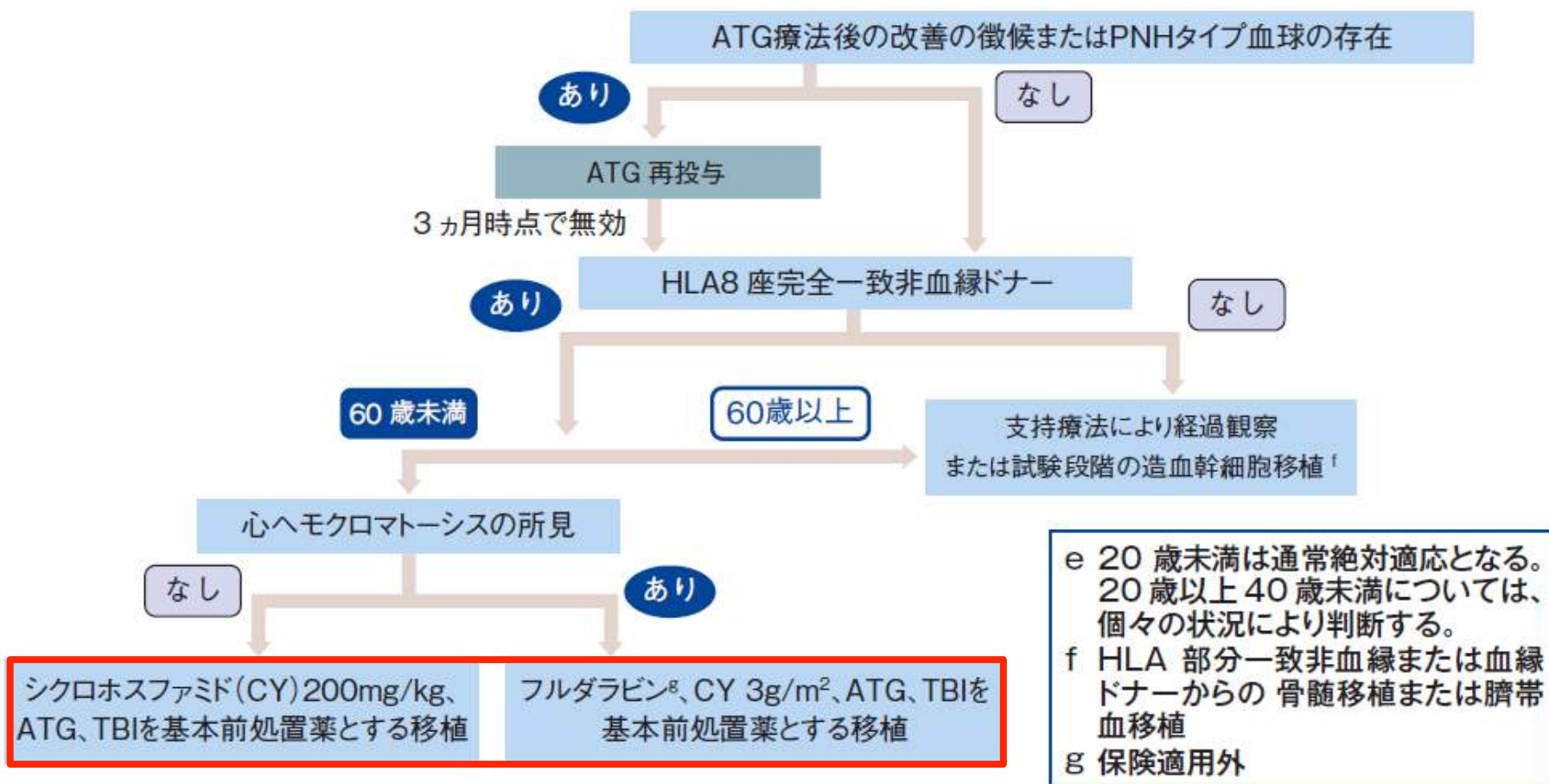
Stage1 及び2 (軽症～中等症) に対する治療指針



再生不良性貧血のStage3~5 (やや重症~最重症) に対する治療指針



再生不良性貧血のStage3~5 (やや重症~最重症) に対する治療指針



サイモグロブリン®

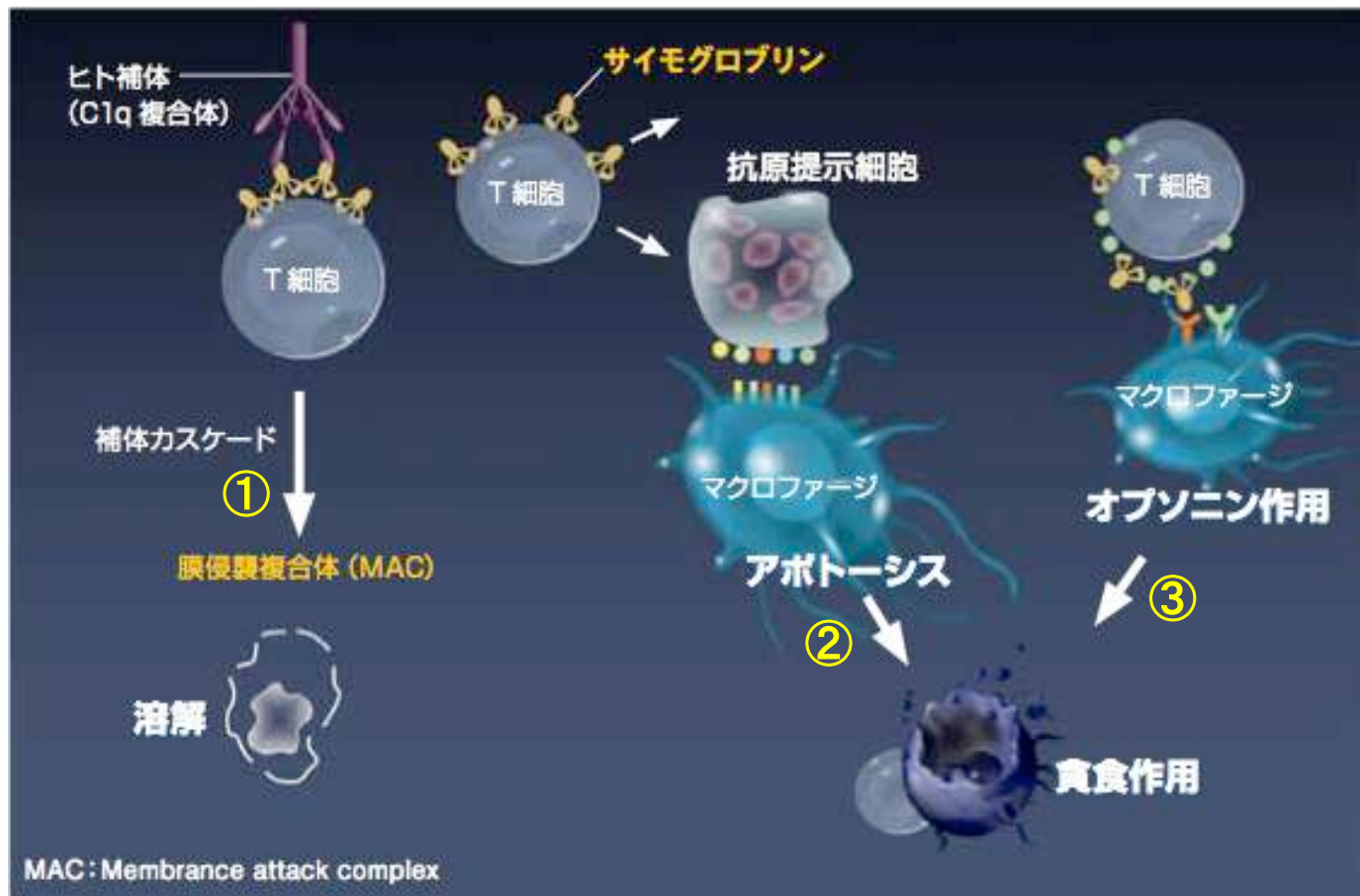
antithymocyte globulin:ATG

サイモグロブリン®(ATG)

- ウサギ血液由来の抗ヒト胸腺細胞(T細胞)ウサギ免疫グロブリン
- 効果または効能
 1. 中等症以上の再生不良性貧血
 2. 造血幹細胞移植の前治療
 3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
 4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療



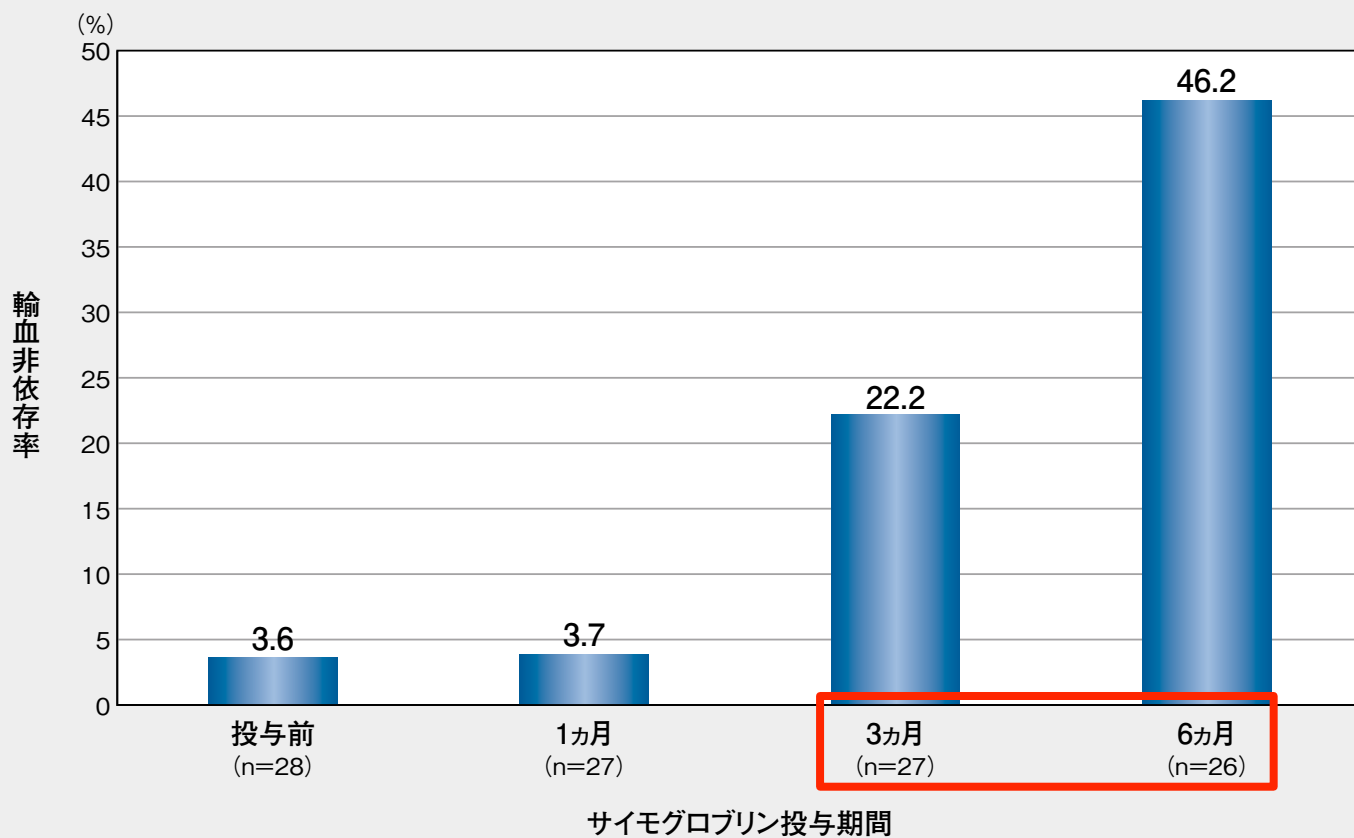
サイモグロブリンによるT細胞障害の機序



- ① 補体経路の活性化
- ② Fas/Fasリガンドを介したアポトーシスの誘導
- ③ ATGによるT細胞のオプソニン化

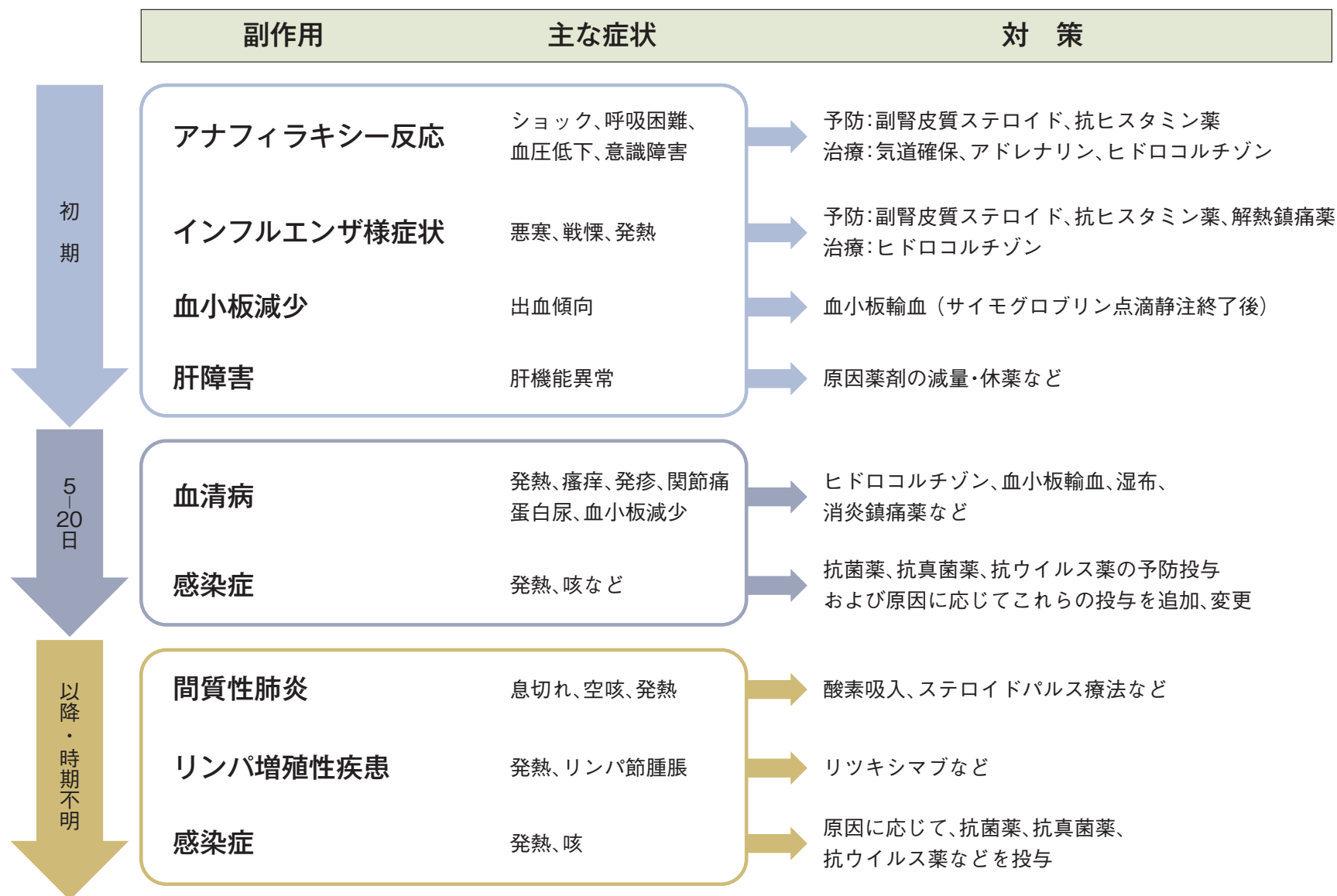
有効性

図 サイモグロブリン投与後の輸血非依存率の推移



国内第II相臨床試験の結果より

安全性



①過敏症

発症時期：初回または投与早期に、ショック、アナフィラキシー様症状、過敏症状、サイトカイン放出症候群（初回投与 3 ～ 5 時間）が認められることがある。

臨床症状：インフルエンザ様症状、発疹、悪寒、戦慄、発熱、熱感、嘔吐、呼吸困難、喘鳴、低血圧または高血圧など

対処方法：皮疹、消化器症状などアナフィラキシー反応が疑われた場合には、直ちにバイタルサインを確認する。抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 30mg/ 回の経口投与など）、副腎皮質ステロイドを投与し、呼吸器症状がみられた場合には、0.1% アドレナリンの筋肉内注射（成人：通常 0.3 ～ 0.5mL、小児：0.01mL/kg、最大 0.3mL）を行うなど、適切な処置を行う⁵⁾。

②血清病

好発時期：投与開始後 1 ～ 2 週間

臨床症状：発熱、瘙痒、発疹、関節痛、関節炎、軽度の蛋白尿、血小板減少など（血清補体レベルの低下で診断される）

対処方法：ウサギの異種蛋白に対する免疫反応であるが、血清病の臨床転帰は比較的良好で、多くは自然に消失するか、支持療法の副腎皮質ステロイドを増量することにより改善する。血小板減少に対しては、血小板輸血を必要とする場合がある。

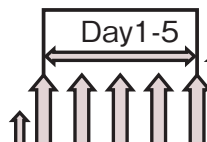
関節痛や関節のこわばりは数日から数ヵ月持続することがある。湿布あるいは消炎鎮痛薬の投与で対処を行う。

代表的な投与スケジュール

免疫抑制療法開始時からの期間



サイモグロブリン
(ウサギ ATG)



Day1 (投与前): 試験投与

(詳細Ⅱ-2参照)

Day1～5: 本投与

3.75mg/kg/日×5日間投与, 点滴静注* (詳細Ⅱ-3参照)

*点滴静注は6時間以上とし、できる限り12～18時間かけて、緩徐に投与する。

*患者背景などを考慮し、必要に応じて2.5mg/kg/日の投与を行う。

副腎皮質
ステロイドなど



[1ヵ月で漸減中止]

初回: mPSL1～2mg/kg/日 (静注/経口)

※アナフィラキシー様症状が認められた場合には適宜増量 (詳細は図3参照)

シクロスポリン
(CyA)

5～6mg/kg/日 (経口)

「目標トラフ値」

成人: 150～250, 小児: 100～150 (ng/mL)

[6～12ヵ月で漸減中止]

輸血

(血小板)

(赤血球)



(適宜)[†]

[†]: 血小板数維持 目標: 2～3万/μL



(適宜)[‡]

[‡]: Hb 値の回復に応じて輸血

■感染症予防対策■

患者背景に応じて投与する。

① G-CSF

② 抗菌薬

③ 抗真菌薬

④ 抗ウイルス薬

① G-CSF [最大投与期間: 3ヵ月]

② シプロフロキサシン(CPFX)等 **

③ イトラコナゾール(ITCZ)等 **

④ アシクロビル(ACV)等 ***

** : 重症の好中球減少(100/μL未満)または好中球100/μL未満に低下すると予想される場合は、予防投与が必要となる。

*** : 帯状疱疹を疑わせる疼痛が認められた場合には、速やかに投与する。

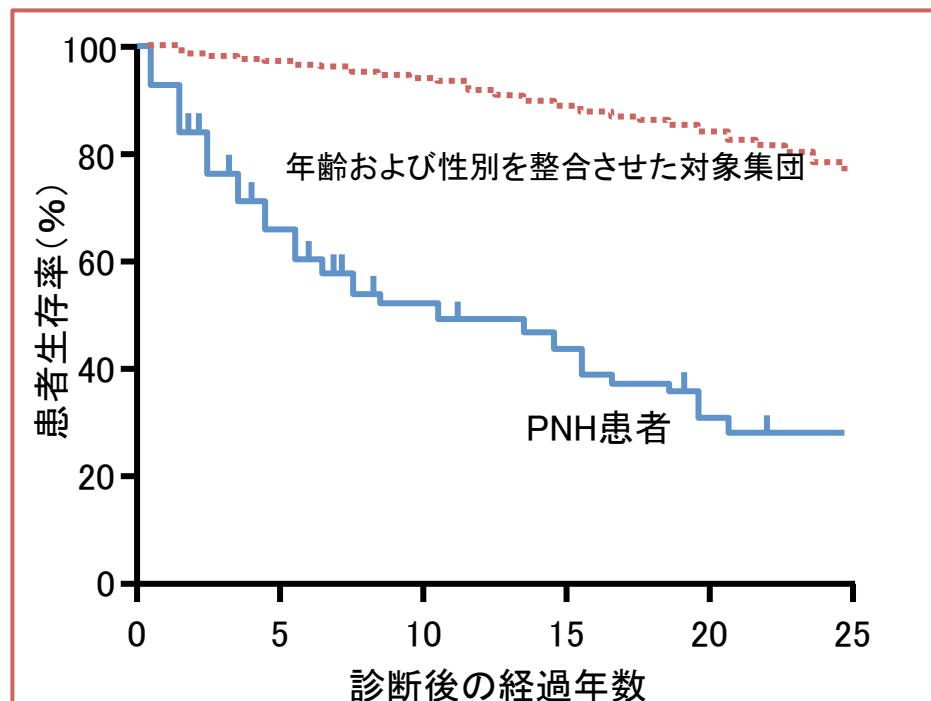
※感染症予防を目的とした抗真菌薬等の投与は日本では保険で認められていないが、海外では予防投与が推奨されている。

発作性夜間血色素尿症 (PNH)

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH

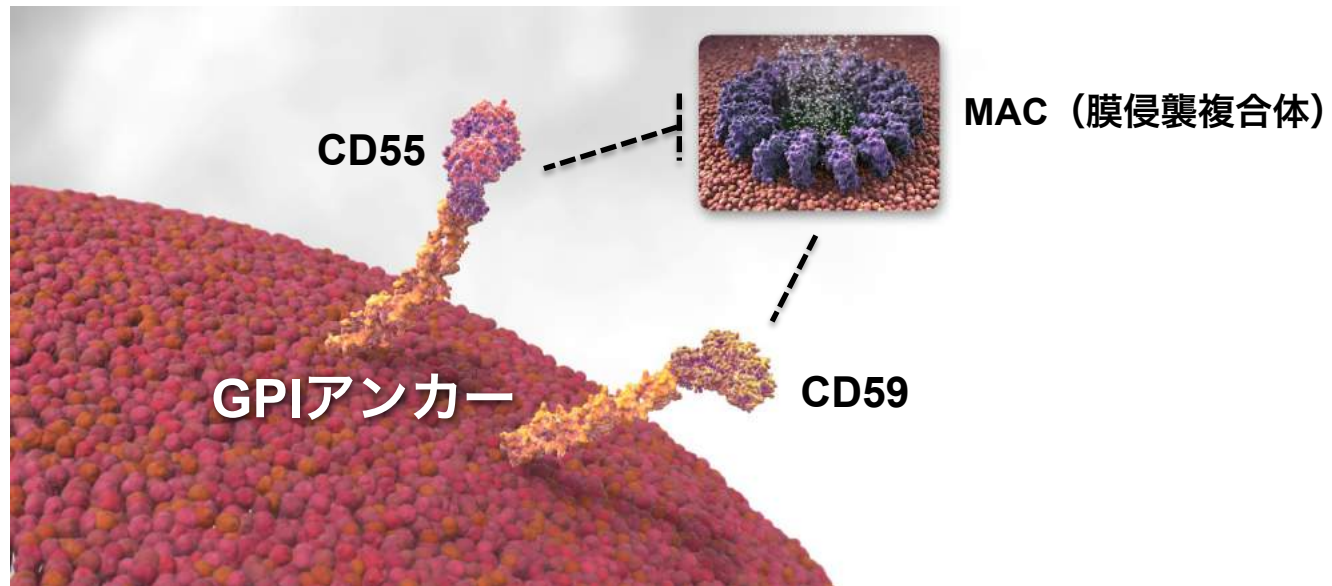
疫学

- 平成10年度の疫学調査では、推定有病者数は430人。年間発症頻度は、1-2人/100万人。20-60歳代に多く、男女比1:1。
- 日本では、約5人に1人が診断されてから10年以内に死亡。また、診断後の平均生存期間は、日本では32.1年（欧米では19.4年）。



発症機序

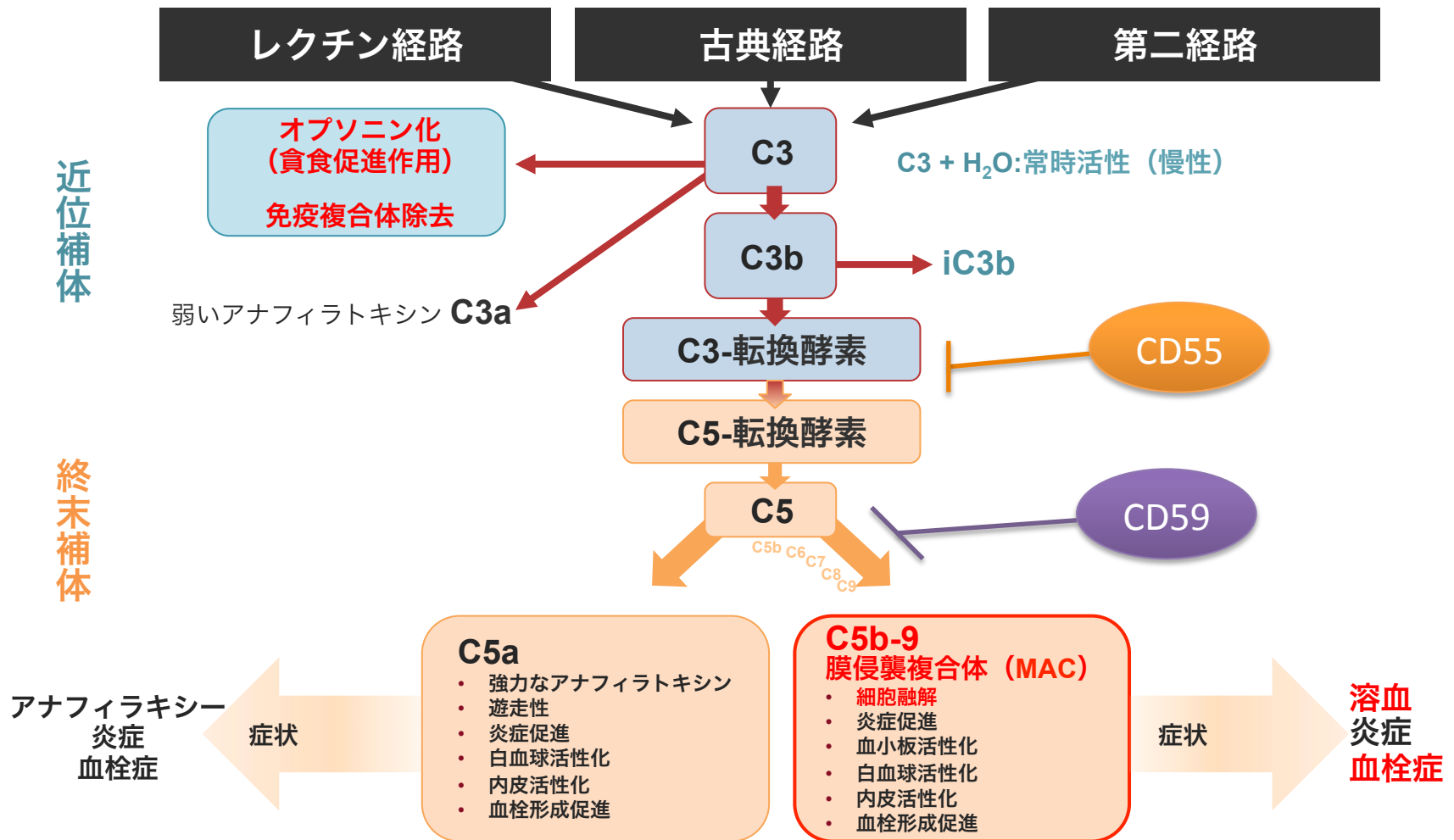
- 造血幹細胞における**PIG-A遺伝子の後天的異常**により発症。
- PIG-A遺伝子変異により**GPIアンカーの合成が障害**され、補体からの攻撃を回避するため必要な**CD59・CD55が欠損**するため、補体が活性化した際に溶血する。



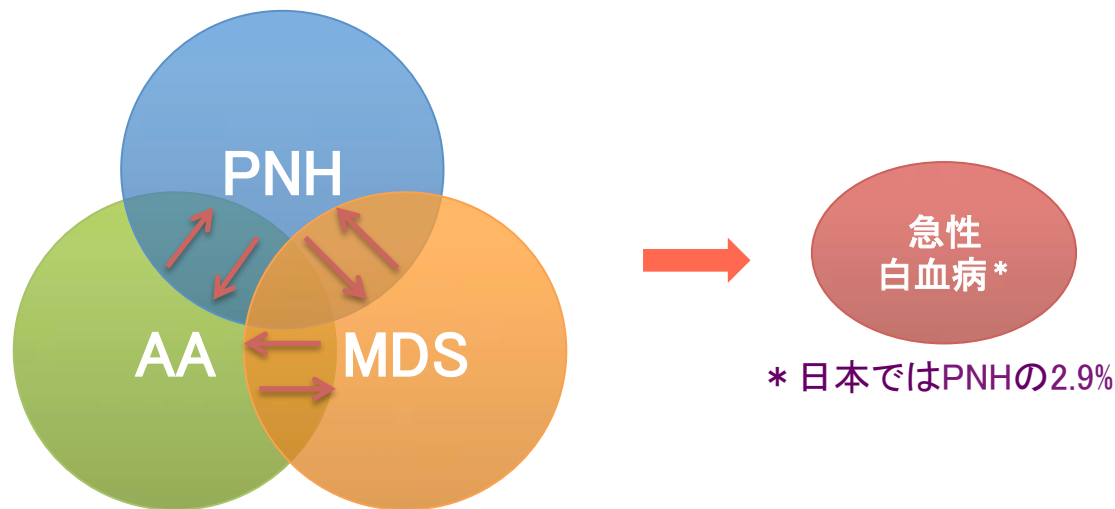
GPI = グリコシルホスファチジルイノシトール; glycosylphosphatidylinositol

補体とは

- 肝臓で合成される免疫調節蛋白質。自然免疫系を構成する。

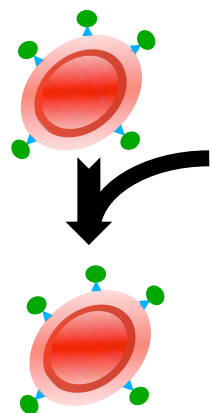


- 同時に、再生不良性貧血(AA)と同様、免疫学的攻撃により正常造血幹細胞が減少し、PNH細胞の相対的割合は増加。造血不全(汎血球減少)を来しうる。
→ PNH幹細胞は、自己免疫を回避しやすい
- AAや骨髓異形成症候群(MDS)と病態が重なる部分もあり、まとめて後天性骨髓不全症候群と捉える。



症状

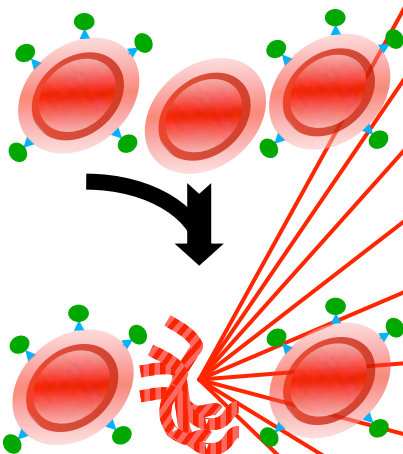
正常赤血球は補体制御因子によって補体の攻撃から保護されている



正常な機能

補体活性化

この補体制御因子が欠損すると、PNH赤血球は破壊される



遊離ヘモグロビン/貧血

一酸化窒素(NO) ↓

血栓症

腎不全

肺高血圧症

腹痛

呼吸困難

嚥下障害

疲労

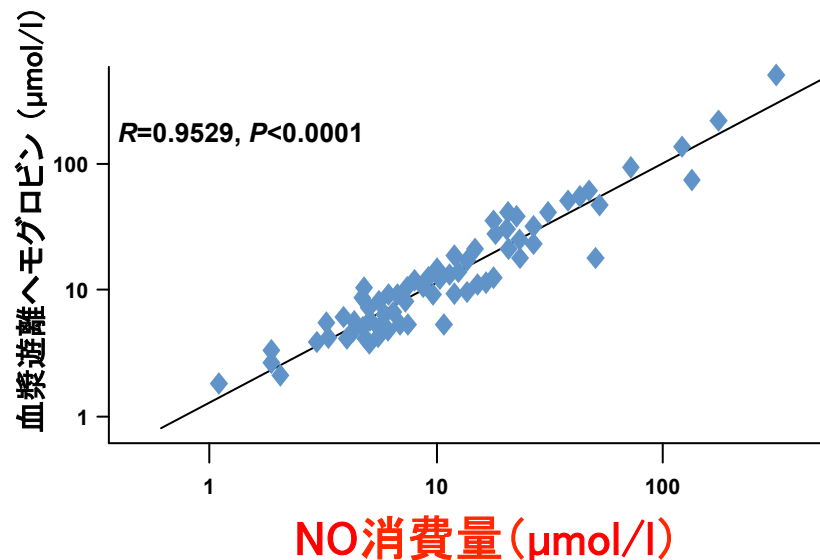
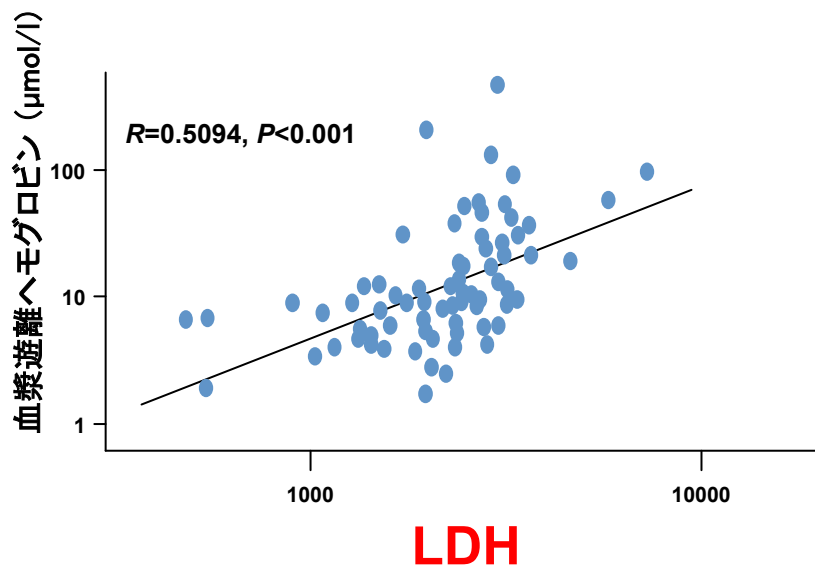
ヘモグロビン尿

勃起不全

生命を脅かす合併症・症状

QOLに著しく影響を与える症状

PNH病態とLDH・一酸化窒素(NO)との関係



- ・ LDH値と遊離ヘモグロビン値に、強い相関関係がみられた
 - － LDHは溶血の指標の一つ
- ・ 遊離ヘモグロビンとNO消費量*にも、強い相関関係がみられた
 - － 血漿中のヘモグロ빈は還元型であり、NOとの反応性は高い

* 他の溶血性貧血の6-10倍の消費量

溶血発作誘発因子

1. 感染症
2. 輸血
3. 手術
4. 妊娠・分娩（特にPNH血球が多い場合）
5. 寒冷
6. 過労
7. 過激な運動
8. ビタミンCや濃厚緑茶の大量摂取
9. 鉄剤投与

病名の由来となった早朝の肉眼的ヘモグロビン尿が起こる機序としては、夜間睡眠中に CO_2 や乳酸などが蓄積し、血液のpH が酸性に傾くことによって補体が活性化され、溶血が生じると考えられている。

一酸化窒素 (NO) の低下による影響

- 平滑筋の緊張

- 血管収縮 – 全身性および肺高血圧、勃起不全
- 胃腸管の収縮 – 嚥下障害、腹痛

- 血小板の活性化と凝集の促進

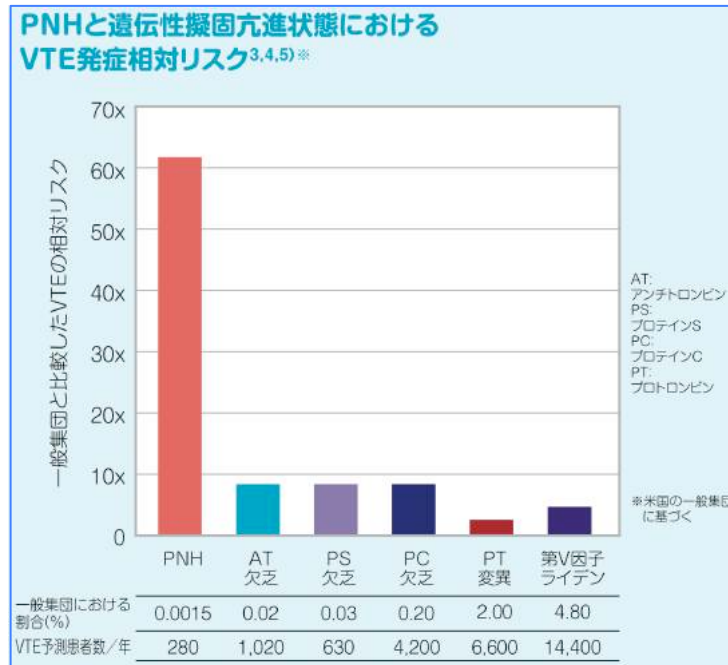
- 血小板の過剰な活性化
- 凝固系の亢進

→ 血栓症

PNHにおける血栓症

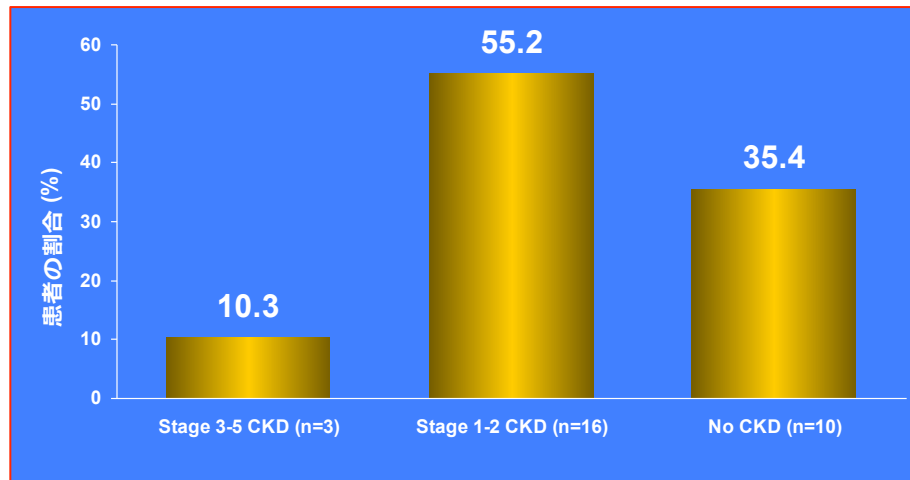
- 他の溶血性貧血では見られない**PNH特異的な合併症**。
- 17%(国内)～**40%(海外)**のPNH患者に発症する。
- PNHの**主な死因**(40～67%)。
- 定型部位あるいは非定型部位に生じる。
- 血栓発症までの中央値は2.3年。

血栓症イベントのタイプ	Hillmen P et al. 1995 (N=80)	Hillmen P et al. 2007 (N=195)
深部静脈血栓症(DVT) または肺塞栓症(PE)	33%	40%
脳血管障害(CVA)/ 心筋梗塞(MI)	16%	15%
定型静脈血栓塞栓症(VTE) はPNHで最もみられるVTE である	✓	✓
非定型VTEは一般集団より PNH患者集団でよくみられる	✓	✓



PNHにおける腎機能障害

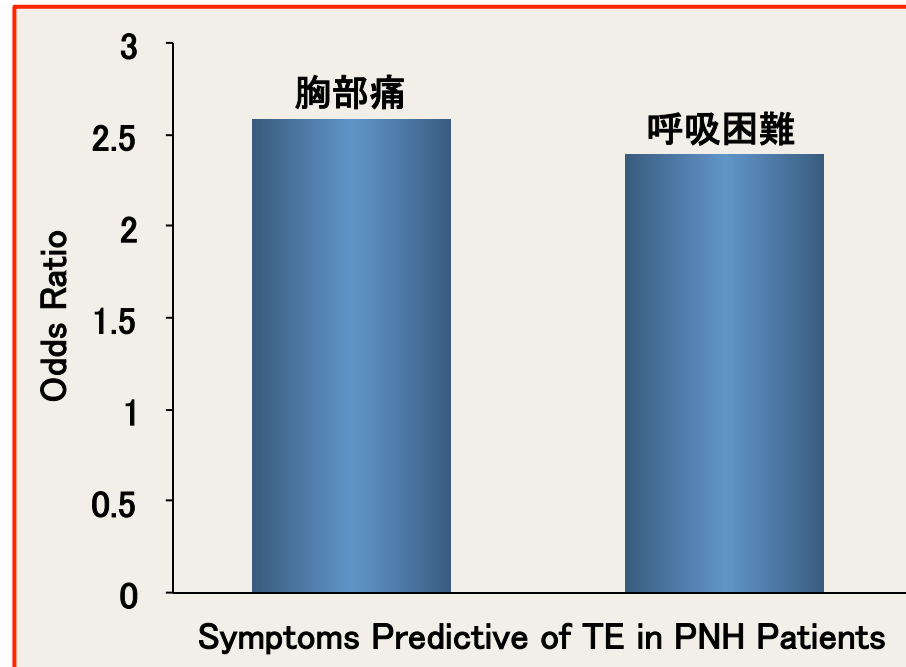
- PNH患者の66%(日本)は慢性腎臓病(CKD)を合併する。
- 腎不全はPNH患者の死亡原因の約18%(日本)。
- PNHにおける腎機能障害は、繰り返し遊離ヘモグロビンに暴露されること、かつヘモジデリンの沈着によって起こる。
 - ー 日本人PNH患者のCKD有病率は海外のデータと類似(64%)
 - ー PNH患者さんにおける腎不全の有病率は、一般集団の6.6 倍



国内第II相臨床試験(AEGIS試験)ベースライン

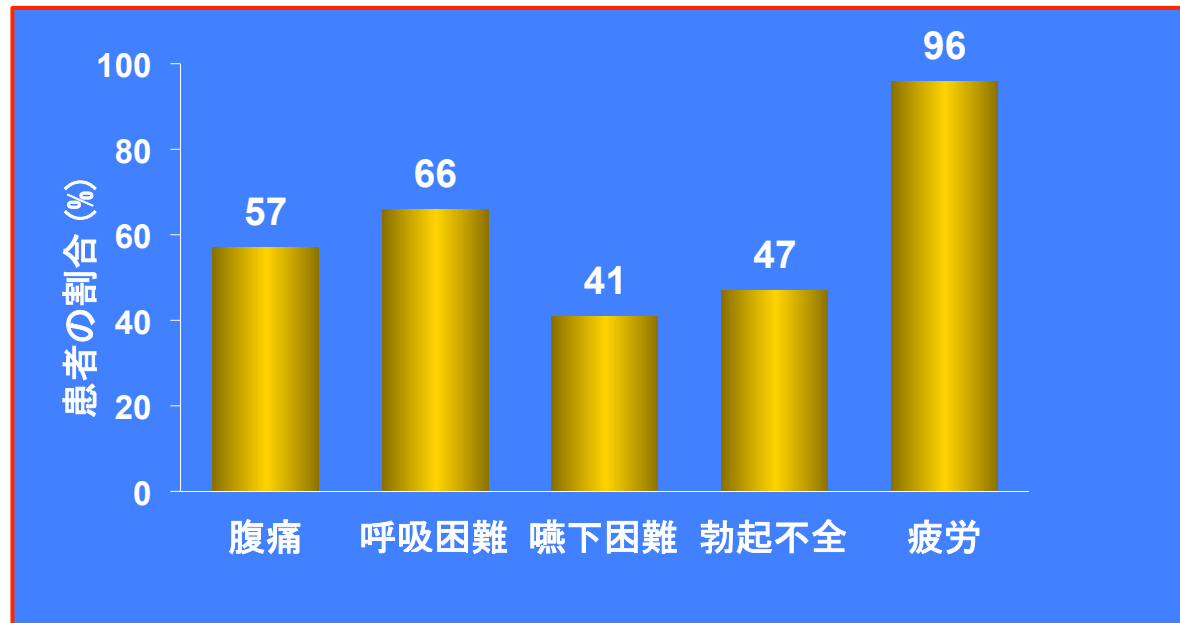
PNHにおける肺高血圧・呼吸困難

- PNH患者の約50%(海外)に肺高血圧を合併する。
- PNH患者の66%(海外)に呼吸困難がみられる。
- 原因は遊離ヘモグロビンによるNOの消費。
- 呼吸困難と胸痛は血栓症の予測因子である。



PNHにおけるQOLの低下

- PNH患者の**96%に疲労**が見られ、76%が日常生活に支障を来している。
- 原因は**遊離ヘモグロビンによるNOの消費**。
- QOLを低下させる一連の症状は、**血栓症の発症と関連**している。



PNHの治療方針



エクリズマブ (ソリリス®)

エクリズマブとは

補体C5に対するヒト化モノクローナル抗体



C5からC5a・C5bへの開裂を阻害



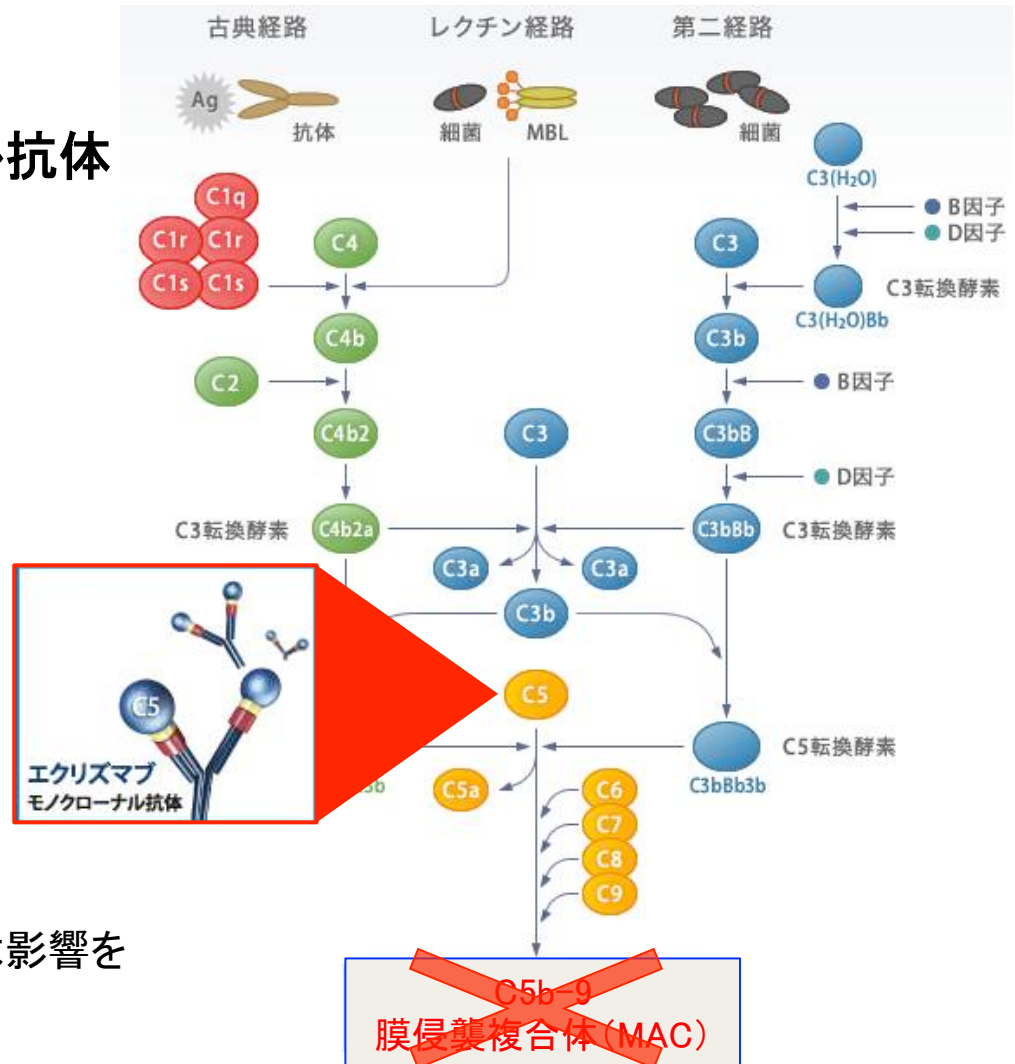
MAC形成を阻止



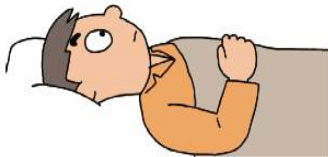
溶血抑制

* 近位補体の機能(オプソニン化など)には影響を与えない。

補体活性化経路



投与方法

ソリリス®の投与方法	ソリリス®投与後の治療経過
1週目 600mg〔エクリズマブ(遺伝子組換え)として〕を点滴静注	1週目 ●(LDH値を指標とした)溶血の減少^{1,2)} ●疲労感の軽減^{1,2)}
2週目 600mgを点滴静注	2～3週目 ●QOLの改善¹⁻³⁾ ●呼吸困難の改善⁴⁾
3週目 600mgを点滴静注	
4週目 600mgを点滴静注	2～6ヵ月目 ●輸血頻度の減少²⁾ ●ヘモグロビン値の安定化²⁾ ●慢性腎臓病(CKD)の維持または改善⁵⁾
5週目 900mgを点滴静注	
6週目 ×	
7週目 900mgを点滴静注	
8週目 ×	6ヵ月目以降 ●QOL改善が持続^{2,3)} ●赤血球数が正常範囲にもどる⁶⁾ ●LDH値を正常範囲上限で維持⁷⁾ ●疲労感の改善が持続³⁾ ●輸血頻度の減少が持続³⁾ ●ヘモグロビン値の安定化が持続²⁾
9週目 900mgを点滴静注	
10週目 ×	
	36ヵ月目 ●(LDH値を指標とした)溶血の持続的な減少が継続⁸⁾ ●血栓イベントとCKDの持続的な改善が維持⁸⁾ ●主な有害事象の重症度は軽度あるいは中等度⁹⁾
	8年目 ●持続的で忍容性の高い有効性:生存率の改善¹⁰⁾

国内臨床試験(AEGIS試験)の概要

- 対象

継続的に輸血が必要な日本人のPNH患者29名

- 方法

髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた患者さんに、ソリリス®600mgを1週間に1回ずつ4週投与後、5週時に900mgを1回投与し、その後900mgを2週に1回4週間投与。治療期間は12週間。

海外第III相継続投与試験の概要

- 対象

継続的に輸血が必要なPNH患者195名

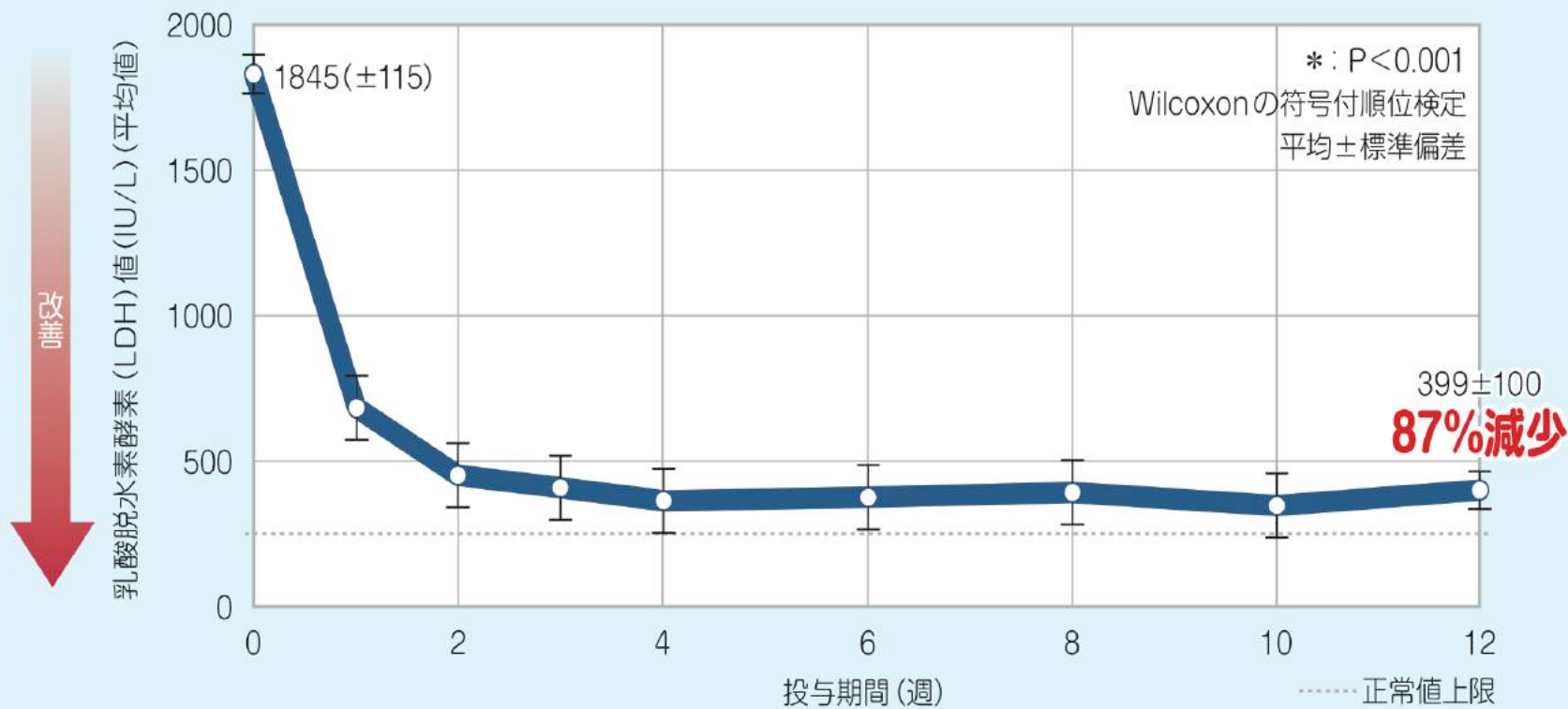
- 方法

髄膜炎菌ワクチンの接種を受け、継続的にソリリス®を投与された患者およびプラセボからソリリス®に切り替えた患者の治療期間102週間時点での中間解析。

臨床効果(1)

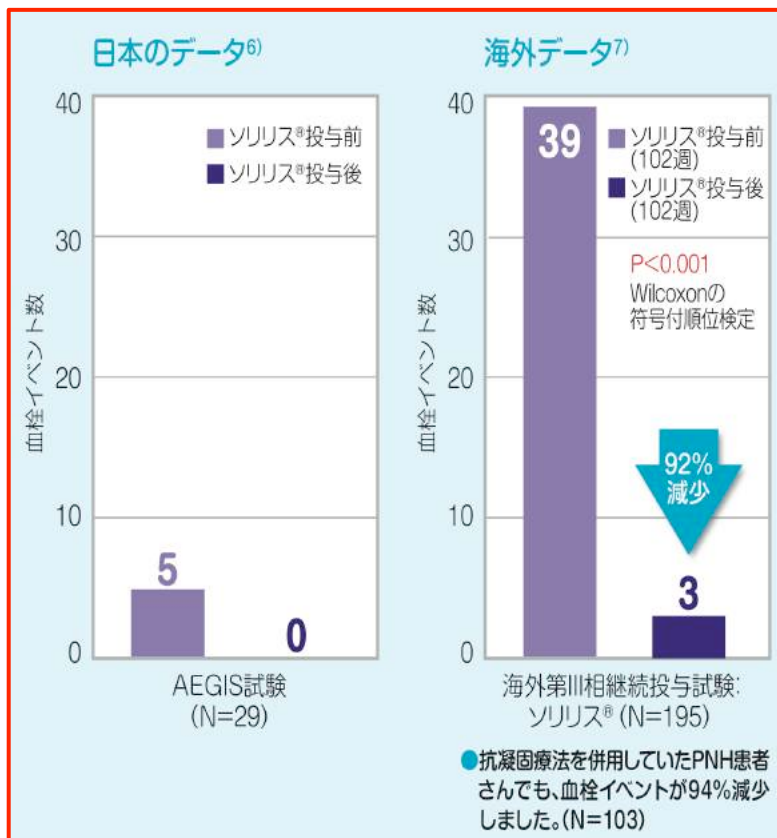
溶血所見

AEGIS試験: ソリス®投与期間中のLDHの変化¹⁾

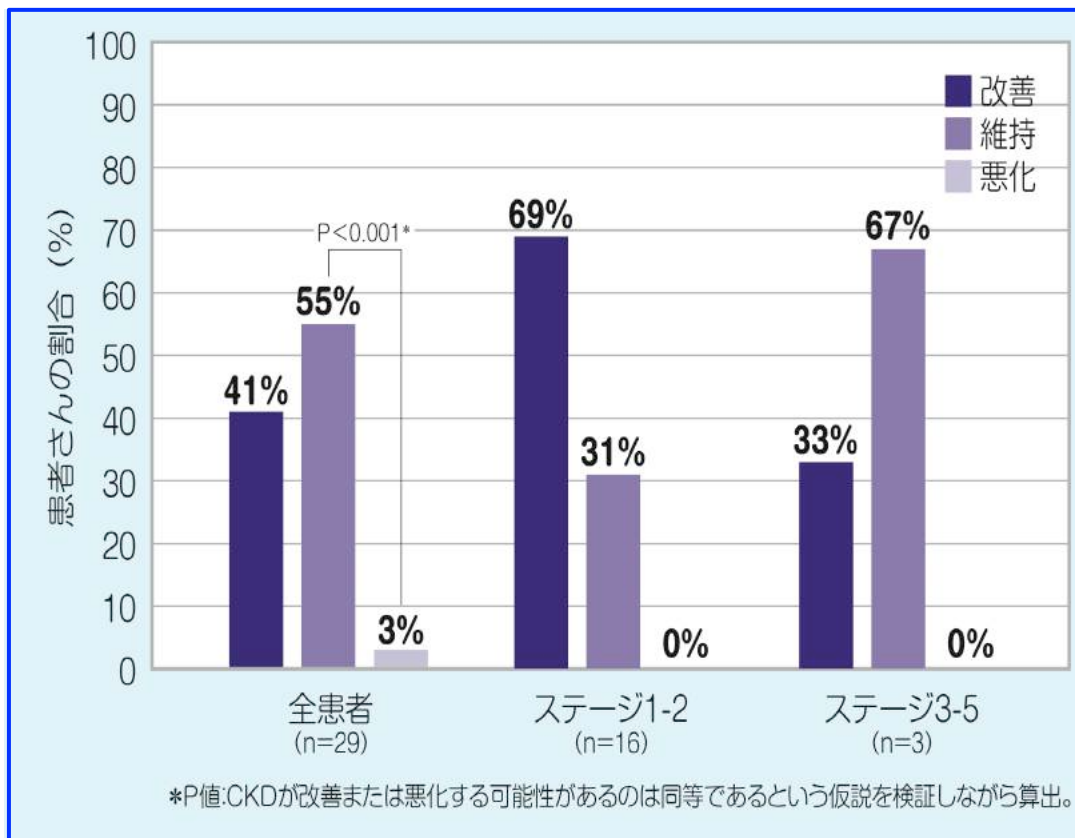


臨床効果(2)

血栓症



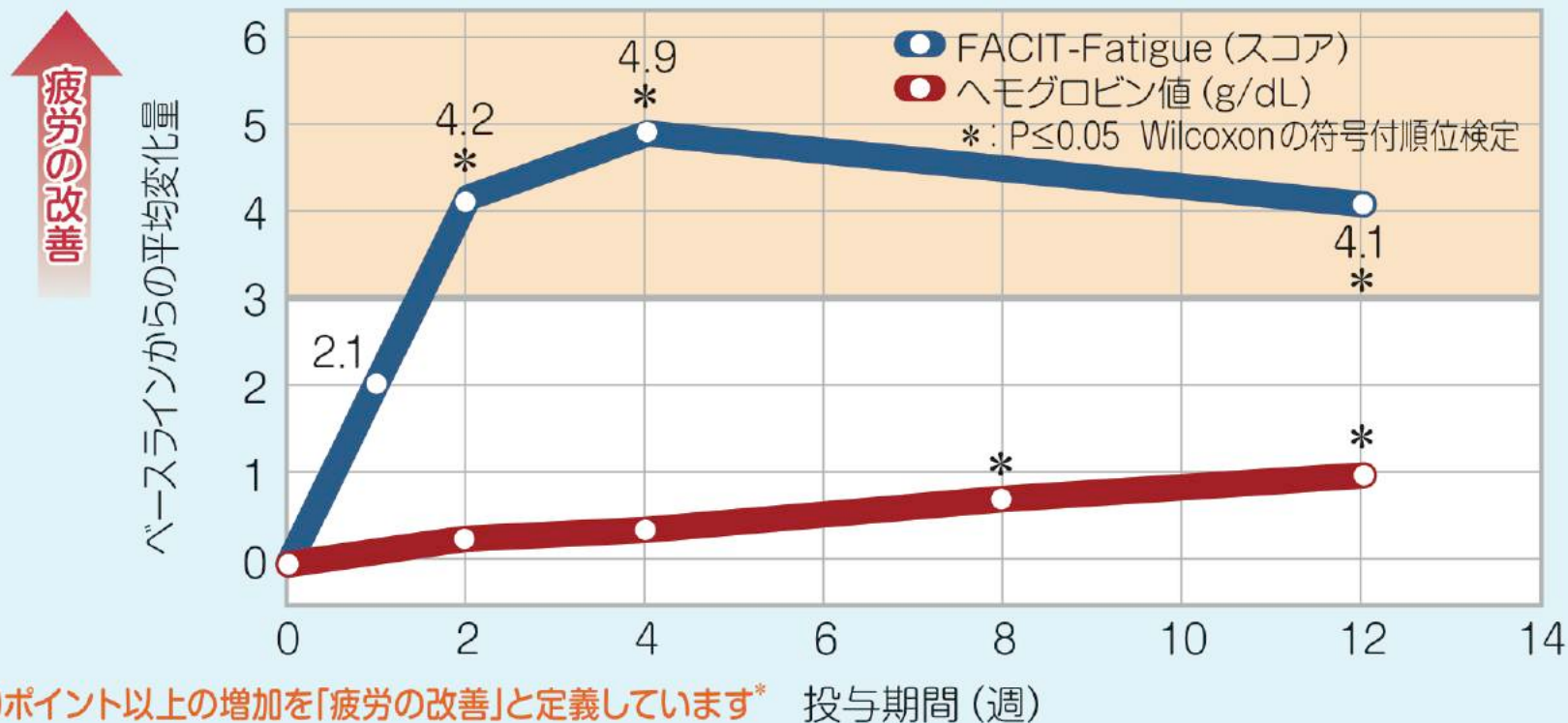
腎機能障害



臨床効果(3)

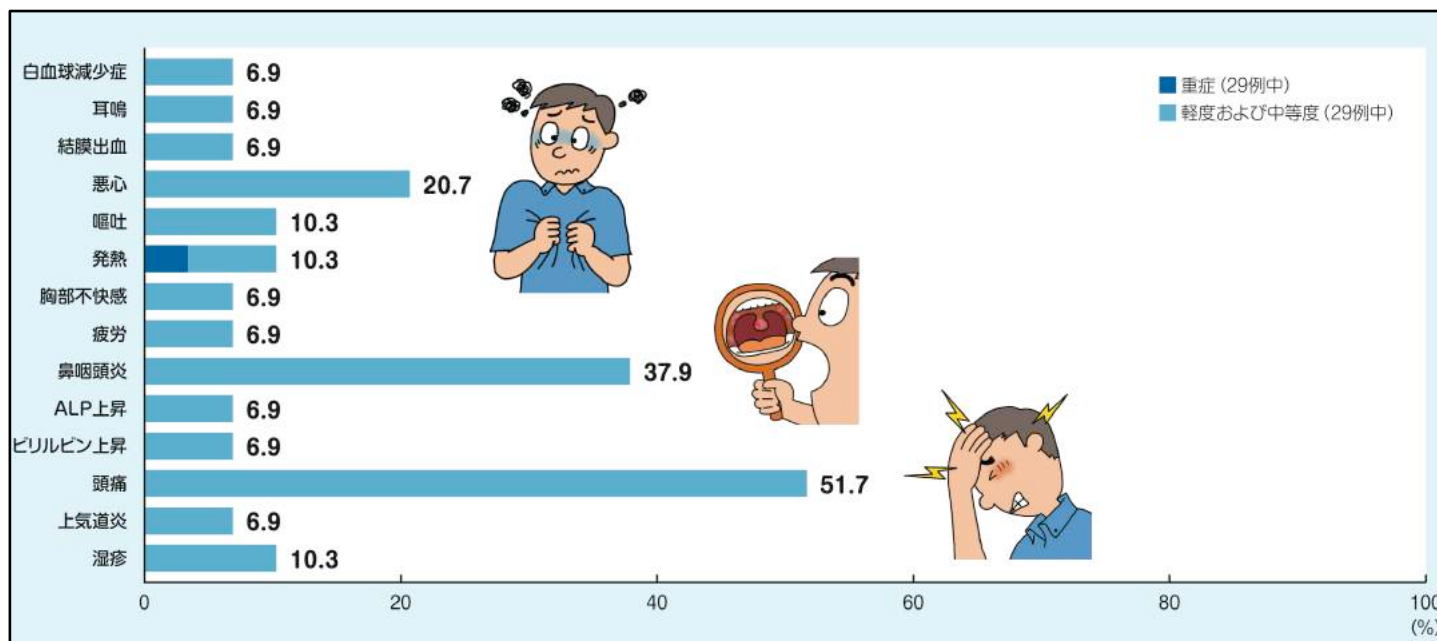
疲労感

FACIT-Fatigueスコアの推移¹⁾



別の臨床試験では、ヘモグロビン値に関係なく、「呼吸困難」も速やかに改善。

副作用



重大な副作用	主な自覚症状
髄膜炎菌感染症	頭痛(吐き気または嘔吐を伴う場合)
	頭痛と発熱(両方とも発現する場合)
	38.0℃以上の発熱
	頭痛と頂部のこわばり
	発熱と発疹(両方とも発現する場合)
	出血性皮疹
	錯乱(頭が混乱して考えがまとまらない、ものごとを正確に理解できない状態)
	重度の筋肉痛(インフルエンザ様症状を伴う場合)
	光に対する過剰な感覚(光が異様にギラギラ輝いている、異常にまぶしい等)

原則として、投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種が必要。

医療費は？

計算例 (70歳未満/一般)

ソリスをお使いの被保険者 A子さんの場合

最初の1か月目 週1回の投与 1か月分 = 1回分 約1,150,000円 × 4回

医療費(保険診療分) **460万円**

自己
負担額 **138万円**
(3割)

医療保険給付額 **322万円**

〈自己負担限度額を計算〉

医療費(保険診療分)

80,100円 + (**4,600,000円** - 267,000)円 × 1% =

自己負担限度額

123,430円



2、3か月目 2週間に1回の投与 1か月分 = 1回分 約1,730,000円 × 2回

医療費(保険診療分) **350万円**

自己
負担額 **105万円**
(3割)

医療保険給付額 **245万円**

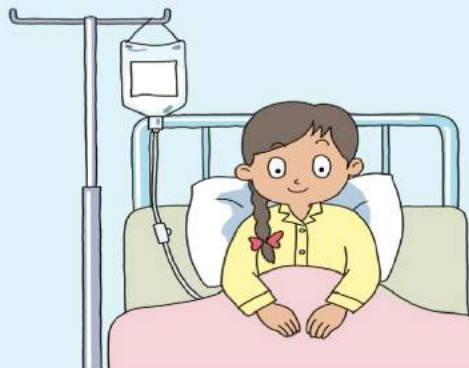
〈自己負担限度額を計算〉

医療費(保険診療分)

80,100円 + (**3,500,000円** - 267,000)円 × 1% =

自己負担限度額

112,430円



4か月目以降 2週間に1回の投与 1か月分 = 1回分 約1,730,000円 × 2回

自己負担限度額 **44,400円**

国の難病対策

病気の解説

お知らせ

検索

[HOME](#) >> 指定難病選定委員会資料(2014年10月) >> 発作性夜間ヘモグロビン尿症

発作性夜間ヘモグロビン尿症

ほっさせいやかんへもぐろびんにょうしやう

概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、PIGA 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞に拡大した結果、補体による血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。不良性貧血を代表とする造血不全疾患といえれば合併・相互移行する。血栓症は本稀ではあるが、PNHに特徴的な合併症である。PNHは、昭和49(1974)年に溶血性特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血班」(班長 三輪史朗)によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る40年、歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する研究が重ねられてきた。診断時(初発時)年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共「PNH患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1歳(86)であった。診断時年齢分布は、20~60歳代に多くまんべんなく発症する。欧米はヘモグロビン尿、血栓症といったPNHの古典的徴候が前面に出やすいのに対し、アジアはむしろ造血不全徴候が主体である。

原因

PNH赤血球では、glycosyl phosphatidylinositol(GPI)を介して膜上に結合する数種の

国の難病対策

病気の解説

お知らせ

検索

[HOME](#) >> 指定難病選定委員会資料(2014年10月) >> 非典型溶血性尿毒症症候群

非典型溶血性尿毒症症候群

ひてんけいようけつせいにようどくしょうしやうこうぐん

概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を主徴とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、大腸菌等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが約10%存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染によるHUS(ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植などによる2次性TMAを除外したものと、非典型(atypical)HUSと呼ばれている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、aHUSでは致死率が約25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。腎臓学会/日本小児科学会合同委員会によるaHUSの診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの」としているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常によるaHUSのみであり、注意を要する。

原因

aHUSはTMAを来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺