

血液難病に対する最新治療

第三内科血液内科
横山寿行

血液内科が関わる指定難病

造血不全・貧血

- ・再生不良性貧血
- ・自己免疫性溶血性貧血
- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
- ・後天性赤芽球癆
- ・先天性赤血球形成異常性貧血
- ・ダイヤモンド・ブラックファン貧血
- ・ファンコニ貧血
- ・遺伝性鉄芽球性貧血

血小板・血栓止血異常

- ・免疫性血小板減少（ITP）
- ・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）
- ・自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
- ・特発性血栓症
- ・出血性線溶異常症

免疫・炎症性疾患

- ・原発性免疫不全症候群
- ・特発性多中心性キャッスルマン病

血液内科が関わる指定難病

造血不全・貧血

- ・再生不良性貧血
- ・自己免疫性溶血性貧血
- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
- ・後天性赤芽球癆
- ・先天性赤血球形成異常性貧血
- ・ダイヤモンド・ブラックファン貧血
- ・ファンconi貧血
- ・遺伝性鉄芽球性貧血

血小板・血栓止血異常

- ・免疫性血小板減少（ITP）
- ・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）
- ・自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
- ・特発性血栓症
- ・出血性線溶異常症

免疫・炎症性疾患

- ・原発性免疫不全症候群
- ・特発性多中心性キャッスルマン病

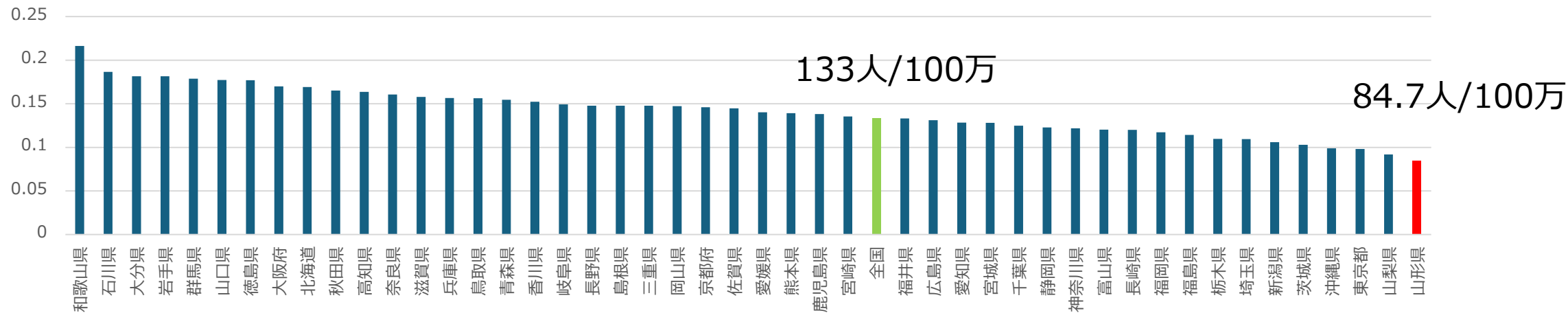
血液難病発症頻度

	発症頻度(/年/100万人)	指定難病受給者(/100万人)
免疫性血小板減少 (ITP)	24人	133人
再生不良性貧血	8.3人	68人
発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	1-5人	9人
自己免疫性溶血性貧血	数名	-
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	4人	3.3人
後天性赤芽球癆	1人	-
特発性多中心性キャスルマン病	1人	-

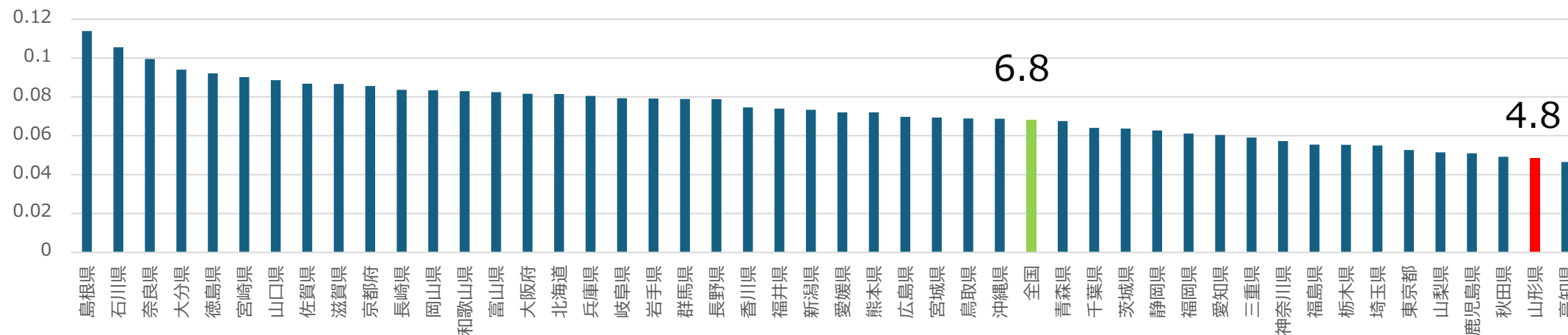
難病情報センター(<https://www.nanbyou.or.jp/>)
ホームページ (一部改変)

/千人

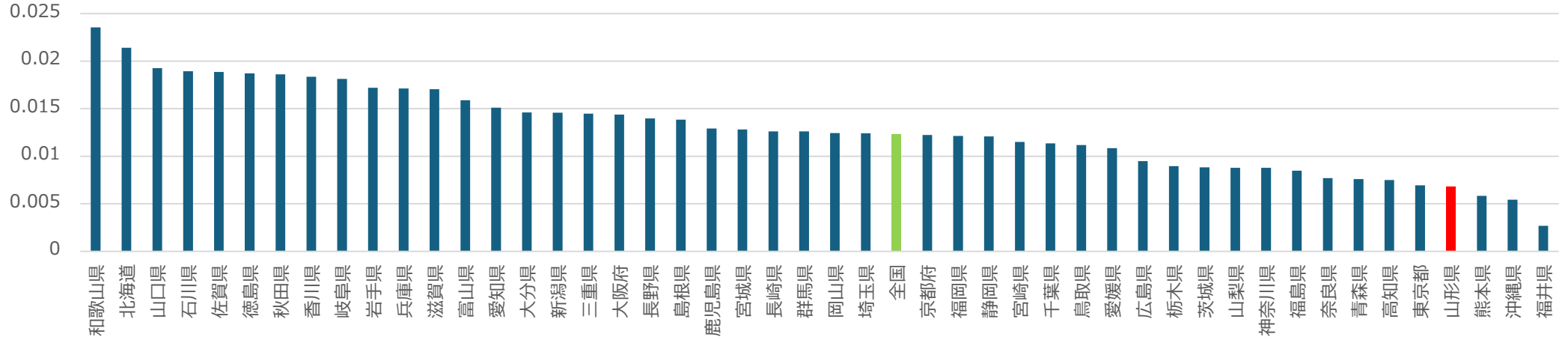
ITP



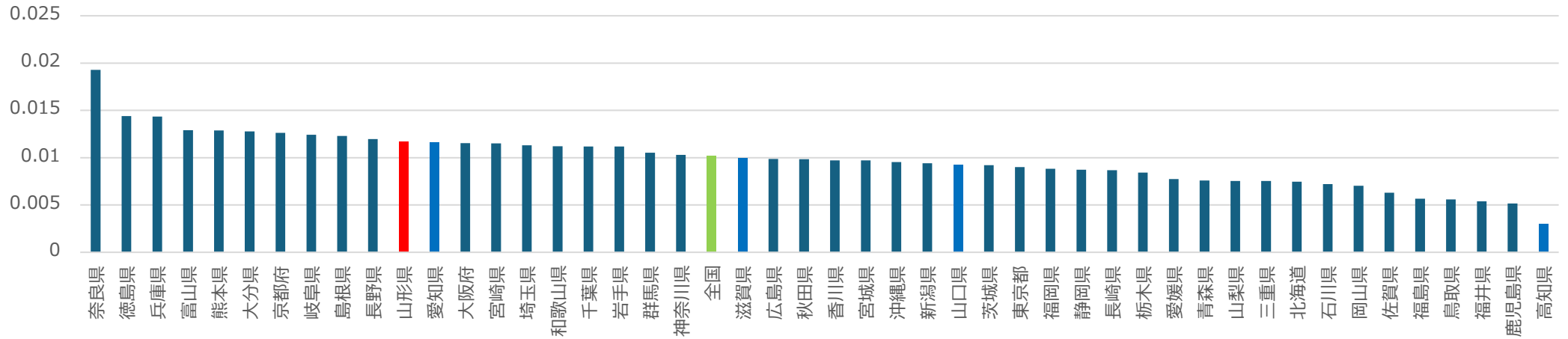
再生不良性貧血



自己免疫性溶血性貧血

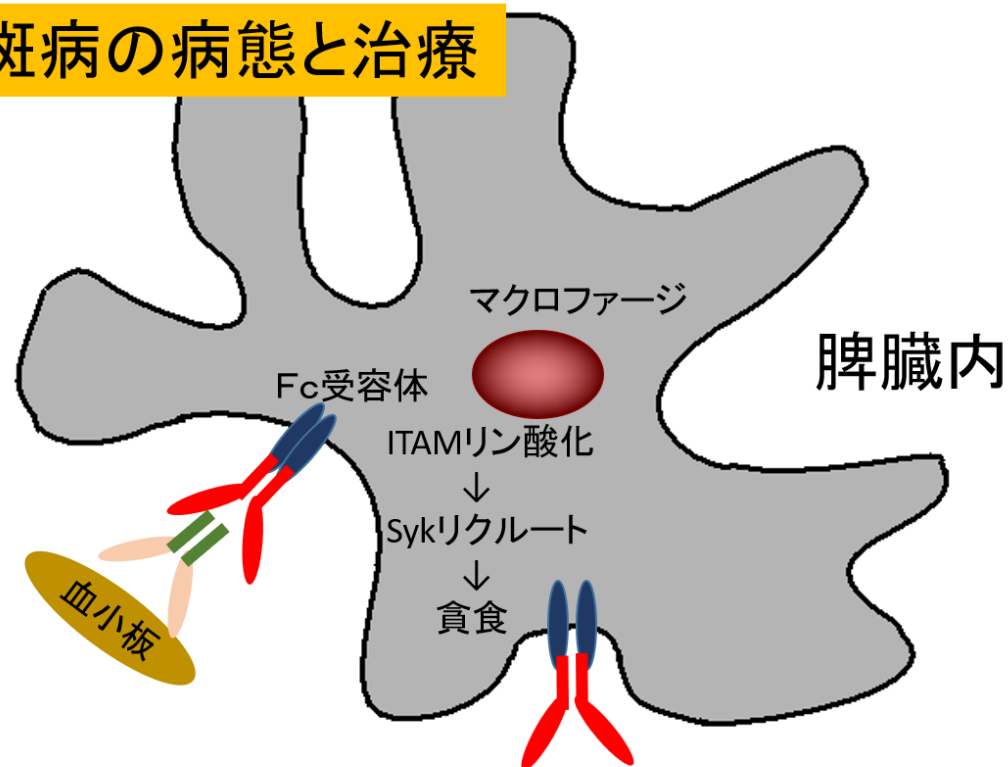
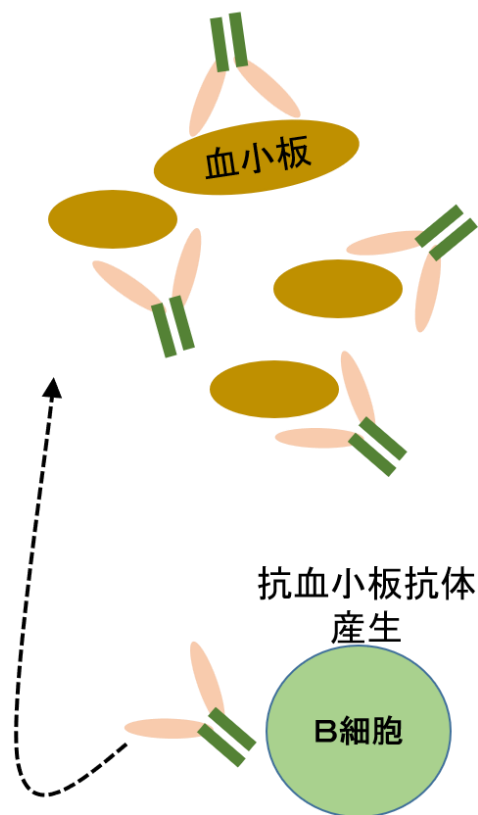


PNH



免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）

特発性血小板減少性紫斑病の病態と治療

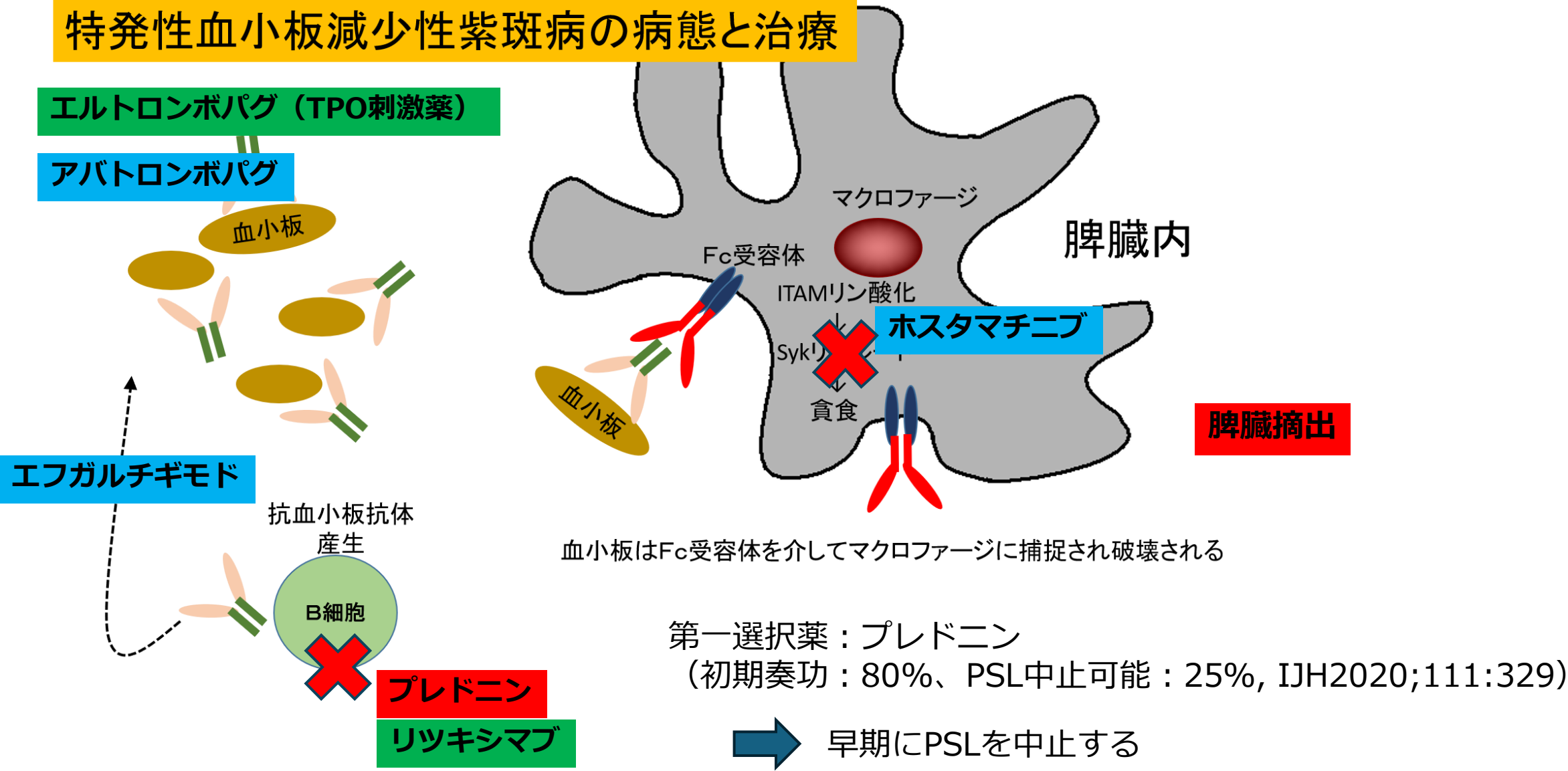


血小板はFc受容体を介してマクロファージに捕捉され破壊される

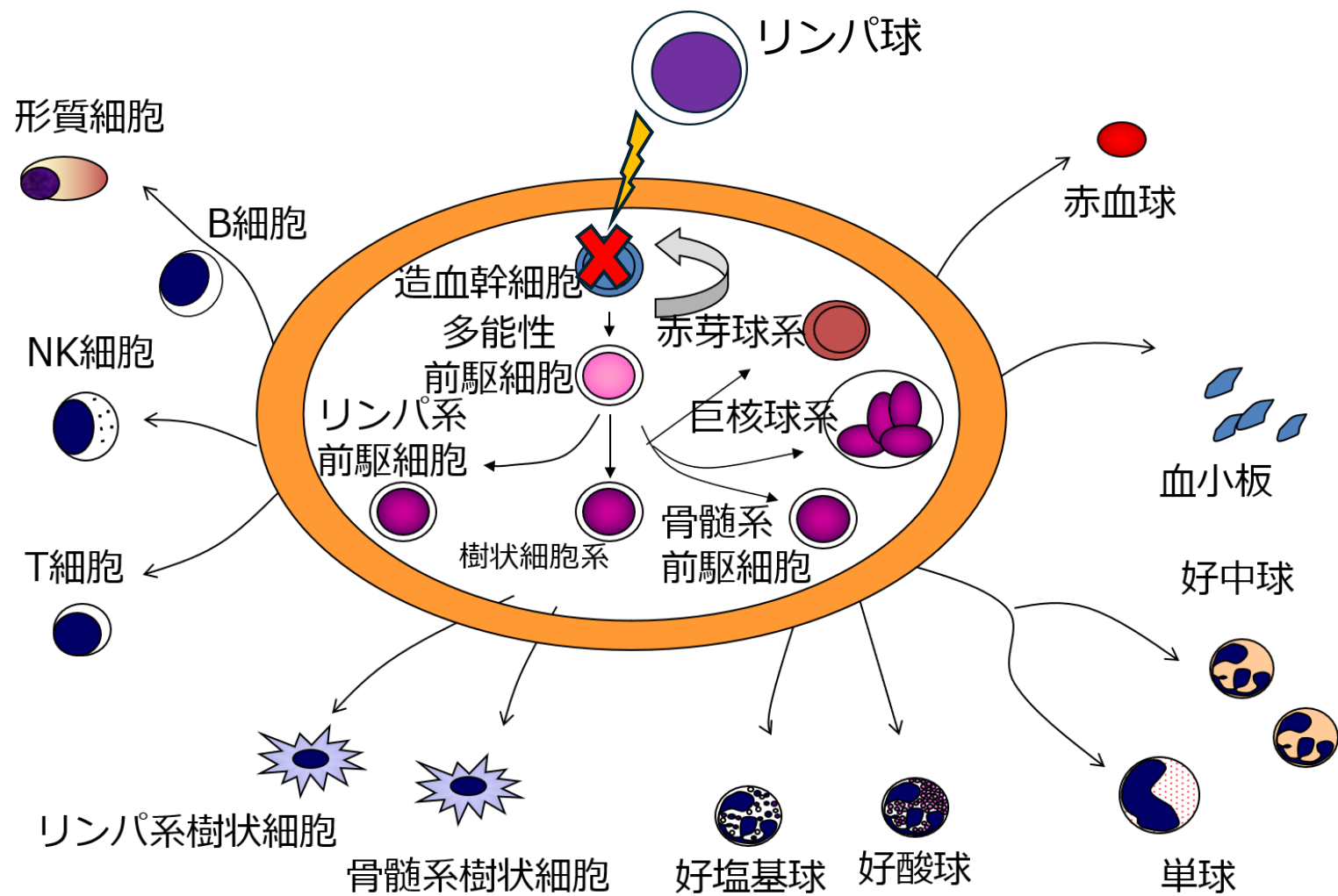
出血につながる血小板低下を改善する
血小板3万未満 or 活動性の出血 → 治療介入
それ以外 → 経過観察（ピロリ菌除菌）

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）

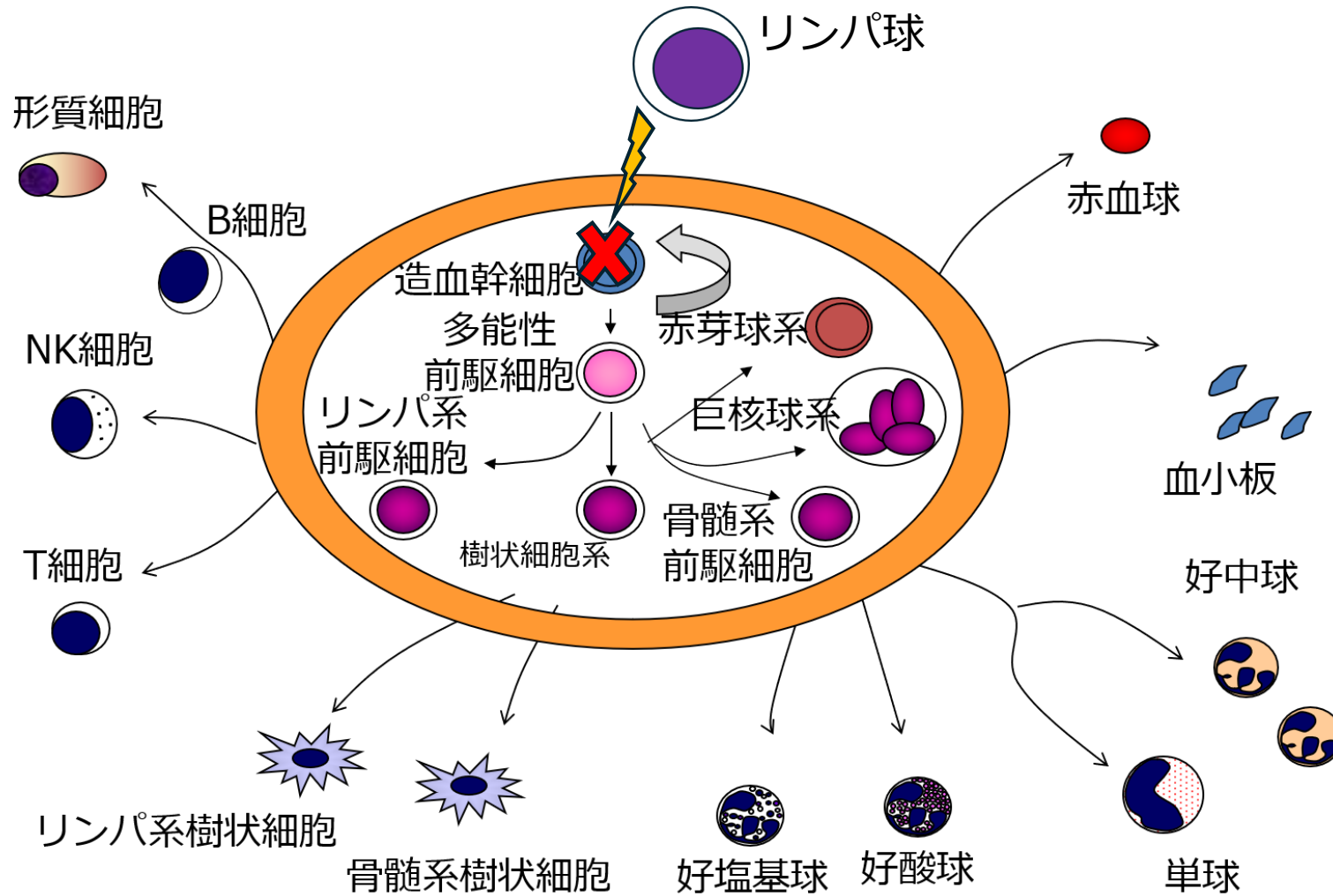
特発性血小板減少性紫斑病の病態と治療



再生不良性貧血 (AA)



再生不良性貧血 (AA)



- 造血幹細胞への攻撃を止める→免疫抑制薬
- 造血幹細胞を増やす→TPO刺激薬

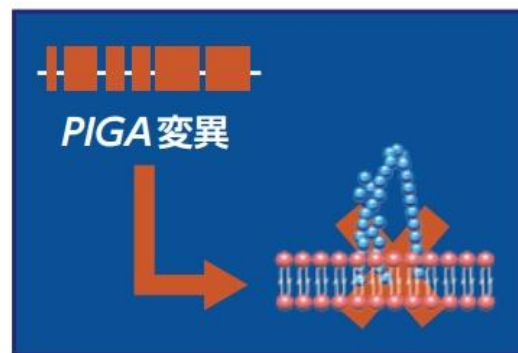
血小板5万未満または、輸血依存になってから治療



血小板10万未満で治療開始

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の発症メカニズムと症状、合併症との関係

PNHの発症メカニズム



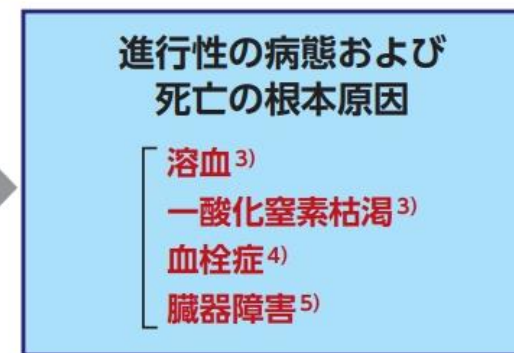
PIGAを含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子に変異¹⁾



GPI-AP 欠損赤血球
赤血球は、必須の補体制御因子CD55およびCD59を含め、GPI-APの表面発現を欠く¹⁾



制御不能な補体活性化
補体制御因子が欠損すると制御不能な補体活性化に至る²⁾



進行性の病態および死亡の根本原因
[溶血³⁾
一酸化窒素枯渇³⁾
血栓症⁴⁾
臓器障害⁵⁾
制御不能な補体活性化により、生命を脅かす転帰に至る可能性がある²⁾

PNHの主な合併症

PNHにおける制御不能な補体活性化は溶血および血小板活性化などを引き起こし、重篤な転帰に至る可能性があります^{6,7)}。



血栓症^{4,8)}

死亡割合：42.1% (海外)、7.9% (日本)

- | 静脈 | 動脈 |
|----------|-----------|
| ● PE/DVT | ● 脳卒中/TIA |
| ● 脳 | ● MI |
| ● 皮膚 | |
| ● 肝臓/門脈 | |
| ● 腹部虚血 | |



慢性腎臓病⁸⁻¹⁰⁾

- 腎不全
死亡割合：7.9% (海外)、18.4% (日本)
- 透析
- 高血圧



肺高血圧症^{11,12)}

- 呼吸困難
- 心機能低下

PNHの徴候および症状

(海外データ、日本人データを含む)

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¹³⁾。



94% 貧血⁸⁾ * 日本人データ



80% 疲労¹⁴⁾



41% 嚥下障害¹⁵⁾



64% 呼吸困難¹⁴⁾



44% 腹痛¹⁴⁾



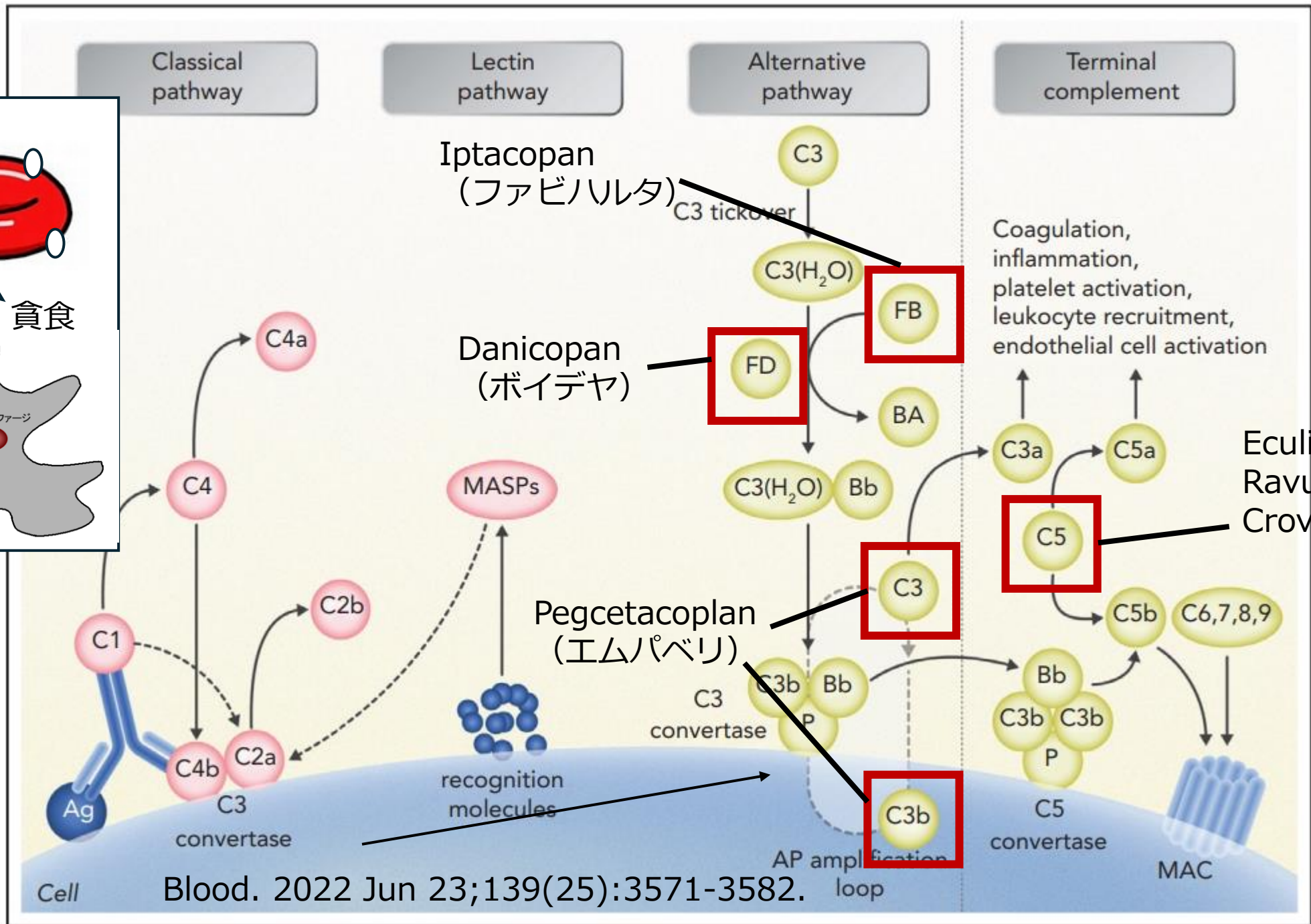
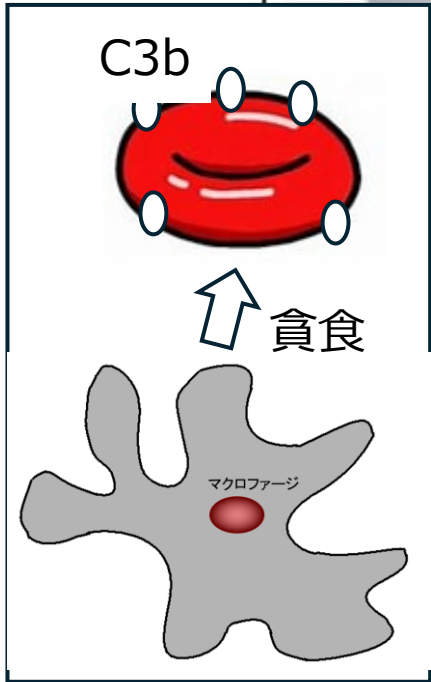
47% 男性機能不全¹⁵⁾



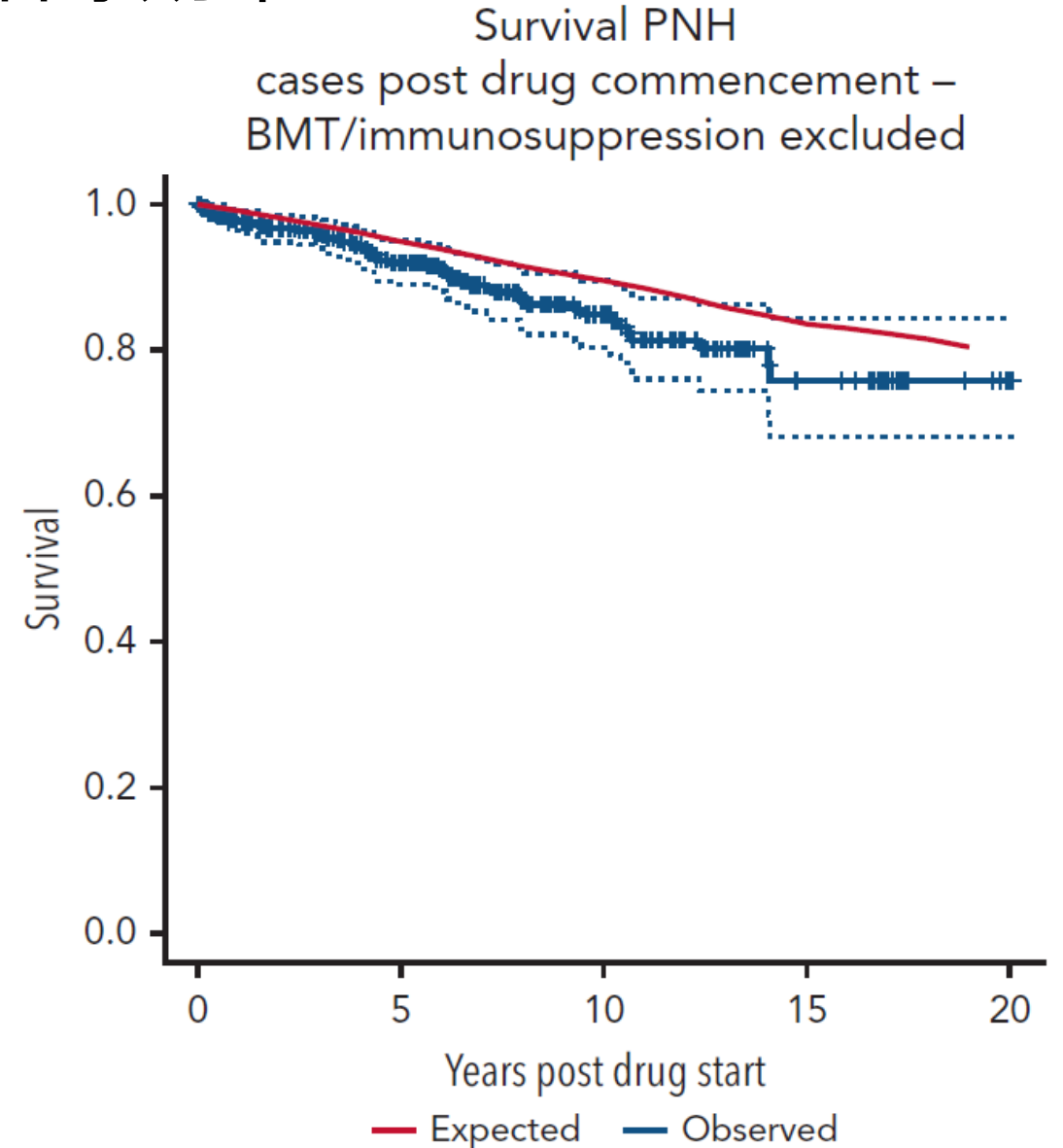
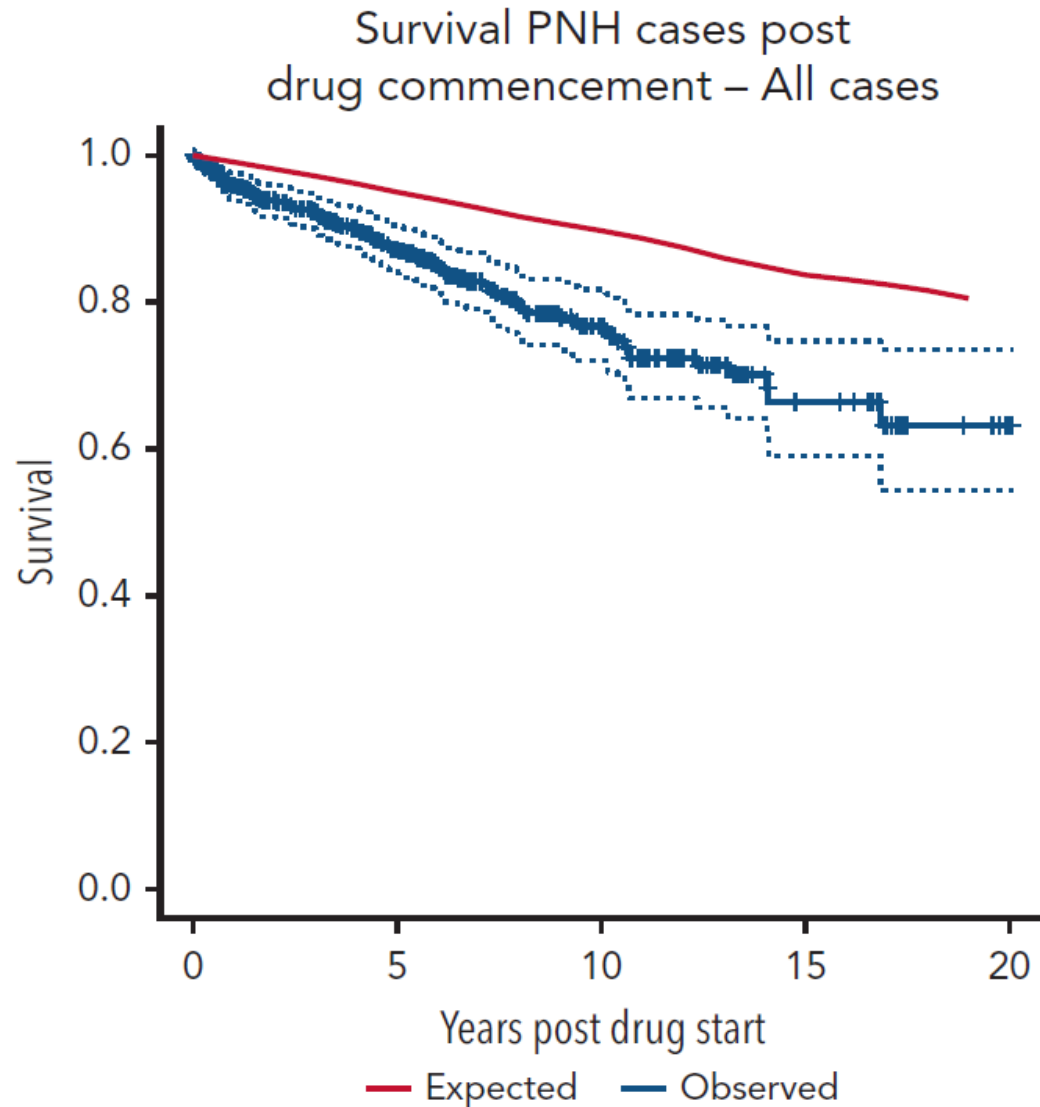
62% ヘモグロビン尿¹⁴⁾



47% 肺高血圧症¹⁶⁾



抗C5抗体の治療効果



より治療できる血液難病へ

これまで

- 経過観察や支持療法が中心となる病態も多かった
- 治療選択肢が限られていた
- 病状が進行してから治療を考える場面もあった

現在

- **ITP**：多様な標的治療が使用可能に
- **再生不良性貧血**：早期CsA、重症例ではTPO-RA併用療法
- **PNH**：補体阻害により溶血・貧血・QOLまで改善
- **TTP**：血漿交換に加え、標的治療が可能に
- **AIHA, PRCA**：BTK阻害薬

従来は対応が難しかった病態にも、治療介入が可能となった。

治療の進歩により「早期介入」の重要性が高まっている

血球異常に気づく



血液難病を疑う



早期診断・早期紹介



適切な時期に早期治療介入



重症化予防・QOL改善・予後改善