

エクリズマブの継続と短期抗凝固療法により妊娠と正常分娩が可能であった発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

菅沢 邦江¹⁾, 斎藤 宗一¹⁾, 濱中 純子²⁾, 小山 雄太¹⁾, 高橋 直人³⁾

¹⁾日本海総合病院内科

²⁾鶴岡協立病院内科

³⁾秋田大学医学部血液腎臓膠原病内科

(received 26 August 2016, accepted 28 September 2016)

Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with eculizumab and short-term anticoagulant therapy

Kunie Sugasawa¹⁾, Souichi Saito¹⁾, Sumika Hamanaka²⁾, Yuhta Oyama¹⁾ and Naoto Takahashi³⁾,

¹⁾Department of Internal Medicine, Nihonkai General Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Turuoka Kyoritu Hospital

³⁾Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology, Akita University Hospital

Abstract

We report a 37-year-old pregnant woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). She had been diagnosed with PNH at age 28, and started to receive eculizumab at age 34. Thereafter, she had no hemolytic attacks. She became pregnant 3 years later, and eculizumab administration was continued. She delivered a boy at 39 weeks and 5 days. Postpartum period, short-term anticoagulant therapy was started. During her pregnancy and the postpartum period, she had no symptoms of thrombosis. Although the safety of eculizumab has not been established for pregnant patients, eculizumab use would have a potential benefit in preventing adverse effects with free hemoglobin released by hemolysis especially in case of complicated pregnancy.

Key words : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), pregnancy, eculizumab, thrombosis

1. はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は, PIG-A 遺伝子に後天的変異をもった造血幹細胞がクローン性に拡大した結果発症する, 補体による血管内溶血・骨髄不全・血栓症を 3 大症状とする難病である。日本での有病者数は 430

人(3.6/100 万人)と報告されている。男女比はほぼ 1:1 で, 診断時の平均年齢は日本が 45.1 歳で米国の 32.8 歳に対して有意に高く, 年齢分布は日本では 20~60 歳代の広い年齢層であるのに対し, 米国では 10~30 歳代にピークを迎え, その後, 徐々に減少する¹⁾。

一般的に妊娠時には生理的に補体が活性化され凝固能が亢進することから, 生殖可能年齢の女性 PNH 患者が妊娠すると, PNH は増悪し, 血栓症のリスクが高くなると考えられる^{2,3)}。実際, PNH 合併妊娠では血栓症が多く, それによる周産期死亡率も高いため^{4,5)}, 最近まで妊娠は禁忌に近いとされてきた。

エクリズマブは, ヒト補体 (C5) に対するヒトモノクローナル抗体で, C5 の作用を抑制することによ

Correspondence : Kunie Sugasawa, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Nihonkai General Hospital, 30 Akiho-cho, Sakata, Yamagata 998-8501, Japan
Tel : 81-234-26-2001
Fax : 81-234-26-5103
E-mail : kunie8004@yahoo.co.jp

り、PNHにおける溶血抑制効果や血栓塞栓症の予防効果が認められる。本邦においても2010年6月から販売され、日常臨床において溶血の抑制、輸血依存の改善、全身症状の改善が経験されている。今回、エクリズマブ使用により、妊娠と正常分娩が可能であったPNH症例を経験したため報告する。

2. 症 例

症 例：37歳，女性

主 訴：なし（挙児希望）

現病歴：28歳時、頭痛を主訴に前医を受診しPNHと診断された。プレドニゾロン40mg/日の内服治療を受けたが、Hb 6~8 g/dl, LDH 1,300~2,700 IU/lと溶血が続いたため、ハプトグロビン輸注と赤血球輸血で加療されていた。30歳頃から溶血発作と汎血球減少（WBC 2,000~3,000/ μ l, Hb 6~8 g/dl, Plt 2~4万/ μ l）の進行を認め、シクロスポリンとメチルプレドニゾンパルス療法を施行したが腎機能障害（BUN 30 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl）をきたしたためシクロスポリンは中止された。31歳時、依然として溶血発作を繰り返したため、発作時のステロイドパルス療法と月平均一回のハプトグロビンおよび γ グロブリンの投与、赤血

球輸血による治療を継続していた。

本邦においてもエクリズマブが認可されたことを受け、34歳時、髄膜炎菌ワクチンを接種し、2か月後からエクリズマブを導入したところ、今まで繰り返し起きていた溶血発作を認めることなく安定して経過し、輸血依存から脱却した（WBC 4,000~6,000/ μ l, Hb 10~12 g/dl, Plt 13~22万/ μ l）。以後エクリズマブ900 mgの隔週投与とプレドニゾロン2 mg/日の内服治療を行っている。なお、血栓症の既往や合併はないためワーファリンなどの抗血栓療法は行っていない。

36歳時に結婚し、この度、挙児希望にて当院に紹介受診となった。

3. 検査所見（Table 1）

エクリズマブ導入後は、Hb 10~12 g/dl前後で経過し、溶血所見は認めなかった。

4. 妊娠中の経過（Fig. 1）

前医から引き続き、エクリズマブ900 mgの隔週投与とプレドニゾロン2 mg/日の内服治療を行い、妊娠確定後も継続した。

Table 1. Laboratory findings

(A) first visit		(B) pregnancy		(C) admission for delivery	
<u>blood cell count</u>		<u>blood cell count</u>		<u>blood cell count</u>	
WBC	6,050/ μ l	WBC	5,170/ μ l	WBC	6,270/ μ l
RBC	322 \times 10 ⁴ / μ l	RBC	302 \times 10 ⁴ / μ l	RBC	189 \times 10 ⁴ / μ l
Hb	11.0 g/dl	Hb	10.7 g/dl	Hb	7.5 g/dl
Plt	16.8 \times 10 ⁴ / μ l	Plt	16.9 \times 10 ⁴ / μ l	Plt	8.1 \times 10 ⁴ / μ l
reticulocyte	42.3%	reticulocyte	72.7%	reticulocyte	121.9%
PNHgranulocyte	99.7%				
<u>Biochemistry</u>		<u>Biochemistry</u>		<u>Biochemistry</u>	
LDH	212 IU/l	LDH	201 IU/l	LDH	300 IU/l
AST	16 IU/l	AST	16 IU/l	AST	17 IU/l
ALT	10 IU/l	ALT	20 IU/l	ALT	5 IU/l
T.Bil	1.28 mg/dl	T.Bil	1.0 mg/dl	T.Bil	0.9 mg/dl
BUN	17.1 mg/dl	BUN	9.7 mg/dl	BUN	13.5 mg/dl
Cr	0.61 mg/dl	Cr	0.50 mg/dl	Cr	0.72 mg/dl
FDP	2.1 μ g/ml	FDP	1.9 μ g/ml	FDP	2.6 μ g/ml
D-dimer	0.71 μ g/ml	D-dimer	0.58 μ g/ml	D-dimer	0.94 μ g/ml

Hematologic and laboratory findings at the time of first visit (A), pregnancy (B), and admission for delivery (C).

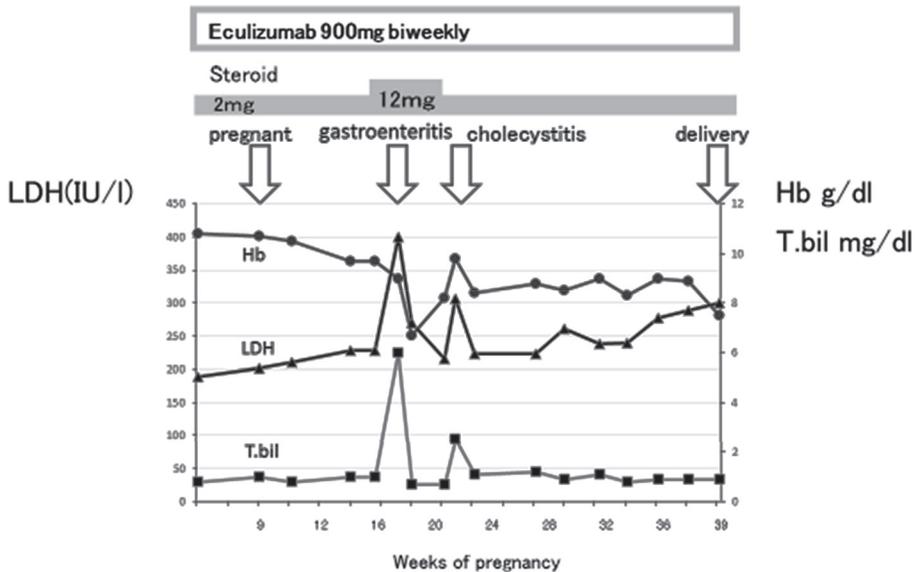


Fig. 1. Clinical course during the pregnancy.

Although hemolytic attack and surge of LDH elevation were seen, she had no symptom of thrombosis.

妊娠18週、感染性胃腸炎を併発した後、Hb 6.7 g/dlへと低下し、LDH 400 IU/l、T.Bil 6.0 mg/dl、D.Bil 1.8 mg/dlと上昇を認めた。感染を契機に溶血が亢進したと考え、プレドニゾロンを12 mg/日に増量し3日間内服したところ、溶血発作は軽快した。

妊娠22週、上腹部痛を主訴に外来を受診し、この時の採血でLDH 300 IU/l台、T.Bil 2.5 mg/dlと上昇を認めた。腹部超音波検査で胆嚢の壁肥厚と胆泥、および胆嚢頸部に5 mmの結石を認め、胆管結石による疝痛発作と診断した。入院の上、絶食・補液にて経過観察したところ臨床症状は軽快した。

5. 周産期の経過 (Fig. 2)

出産前日に入院し、定期のエクリズマブの投与を行い、自然分娩にて2,236 gの新生児を出産した。Apgar scoreは1分後9点、5分後9点でいずれも正常であり、児に外表奇形も認めなかった。血栓症のリスクを考慮して、帰室後6時間から未分画ヘパリン5,000単位、1日2回の皮下注射を開始した。産褥1日目、LDH 421 IU/l、FDP 4.5 µg/ml、D-dimer 1.85 µg/mlと一時的に軽度上昇したが、産褥2日目以降は低下傾向を示した。産褥4日目、Hb 5.8 g/dlへ貧血が進行したため、濃厚赤血球4単位の輸血を行ったが、こ

れは生理的な変動の範囲内と考えられた⁶⁾。ヘパリン自己注射の指導を受け、産褥10日目に退院した。産褥12日目、性器出血を主訴に近医婦人科を受診し、以降はヘパリン投与を中止し、定期のエクリズマブ投与のみで観察した。周産期に溶血発作や血栓症などはみられなかった。

6. 新生児と胎盤所見

自然分娩で出生し、Apgar scoreは1分後9点、5分後9点でいずれも正常であり、外表奇形も認めなかったが、2,236 gと低出生体重児のため、小児科に管理入院した。日齢0では経口哺乳困難であり、点滴にて管理を行ったが、日齢2に経口哺乳良好となり、点滴を終了。日齢10の体重は2,392 gと増加傾向を示し、母児ともに自宅退院した。

臍帯血の血液ガス分析ではpH 7.314であり、臍帯に肉眼的な異常を認めなかった。胎盤には微細な石灰化所見があったが、生理的な変化の範囲と考えられた。羊膜に異常は認めなかった。

7. 考察

PNHは、PIG-A遺伝子に後天的変異をもった造血

(26)

Eculizumab in Pregnant Patients with PNH

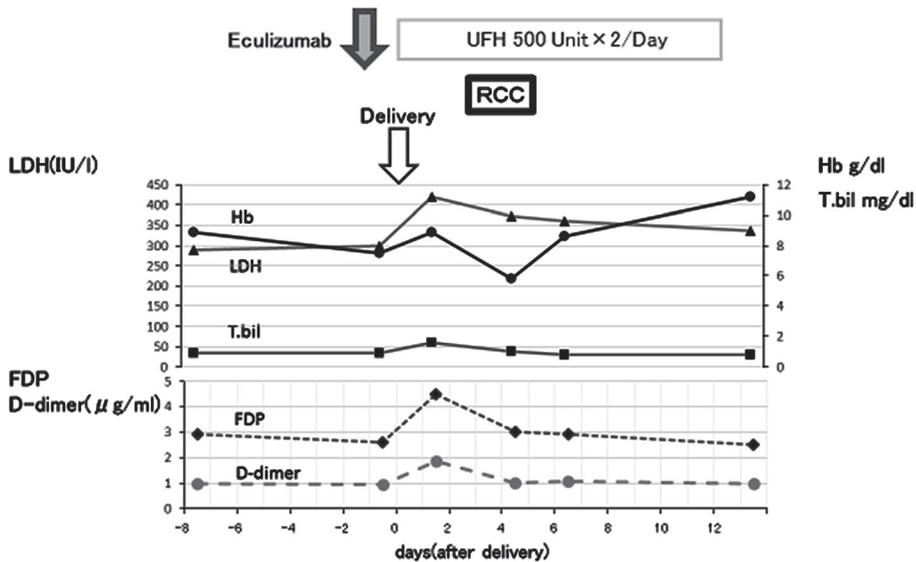


Fig. 2. Clinical course during the perinatal period. Postpartum period, anticoagulant therapy was started. UFH, unfractionated heparin, RCC, red cells concentrates.

幹細胞がクローン性に拡大した結果発症する、補体による血管内溶血・骨髄不全・血栓症を3大症状とする難病である。グリコホスファチジルイノシトール (glycophosphatidylinositol, GPI) アンカーは細胞膜で多くの蛋白質と結合しているが、PIG-A 遺伝子産物はこの GPI アンカーの生合成を担っている。GPI アンカー蛋白質である CD55 と CD59 は補体を制御しており、この蛋白質の欠失がこの疾患の病態の本質である。これらの補体制御蛋白質の欠失のため、赤血球は血管内溶血を起こしやすくなり、血栓塞栓症・肺高血圧症・慢性腎不全の原因となる⁷⁾。

PNH は生殖可能な年齢の女性に好発するが、妊娠すると生理的に補体が活性化されるため、PNH は増悪する。また、妊娠中は凝固線溶系のバランスが凝固系優位となるが、これは分娩時の適切な止血に備えるためと推測される。妊娠初期における過凝固状態は、着床不全・習慣性流産・発育不全・妊娠高血圧症の原因と考えられている⁷⁾。PNH 妊娠例の合併症としては血栓症が多く、そのほか感染・出血・貧血・流産・死産・未熟児のリスクが高いといわれている⁸⁾。

エクリズマブは抗 C5 ヒトモノクローナル抗体であり、PNH 患者に投与することにより、貧血が改善し、血管内溶血・血栓症・輸血の必要回数が減り、生活の質が向上することが明らかとなっている。後方視的

な検討ではあるが、PNH 患者の血栓塞栓症の発症を著明に低下させる。エクリズマブ投与前の血栓塞栓症の発症は 7.37/100 人・年であったのに対し、投与後は 1.07/100 人・年へと低下が認められた ($p < 0.001$)⁹⁾。また、エクリズマブは補体の活性化により引き起こされる溶血反応そのものを抑制するため、PNH 患者が妊娠することにより引き起こされる様々な合併症の頻度も減少することが期待される。しかしながら、妊娠中のエクリズマブの安全性は未だ確立されておらず、抗凝固療法を併用したほうが安全だと考えられる。抗凝固療法として、妊婦に豊富な使用経験があり、治療効果と安全性についてエビデンスレベルの高い薬剤は、ヘパリンである。中でも、低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと比して、出血・血小板減少症・アレルギー反応・骨粗鬆症などの副作用が少ないことから、海外では第一選択とされている。本邦においては、妊娠中の血栓予防を目的とした保険適応が認められていないため、現時点では未分画ヘパリンが推奨される²⁾。

2015 年、特発性造血障害に関する調査研究班ならびに日本 PNH 研究会共催の妊娠検討部会は、PNH 合併妊娠の管理に関するガイドラインを発表した。このガイドラインでは、妊娠前からエクリズマブが投与されている場合と未投与の場合に分けられ、さらに、妊娠前の抗凝固療法あるいは血栓症の既往の有無でカテ

Table 2. Reports of the eculizumab use for pregnant PNH patients

Patient	Age (years)	Granulocyte clone size (%)	Anticoagulation			Eculizumab use in pregnancy	Complications in pregnancy	Delivery method	Outcome	Reference
			Before pregnancy	During pregnancy	After delivery					
1	34	96	NA	UFH (from 22 weeks)	UFH (to 5 weeks)	All pregnancy and postpartum	Hemolysis	Vaginal	Healthy baby at 37 weeks	11) 12)
2	30	71	NA	LMWH (from 22 weeks)	LMWH (to 10 days)	From week 27 and postpartum	Preeclampsia	C-section	Premature, but Healthy baby at 28 weeks	13) 14)
3	37	45.6	No	No	UFH (to 2 days) LMWH (from 2 days to 9 days)	All pregnancy and postpartum	No	C-section	Healthy baby at 37 week	4)
4	37	99.7	No	No	UFH (to 13 days)	All pregnancy and postpartum	Gastroenteritis Cholecystitis	Vaginal	Healthy baby at 38 weeks	Our case

UFH, unfractionated heparin, LMWH, low-molecular weight heparin, NA, data not available, C-section, caesarean section

グリーを A・B・C・D と 4 つの場合に分けて指針が呈示されている¹⁰⁾.

本症例は PNH 合併妊娠の管理に関するガイドラインのカテゴリー B に分類され、ガイドラインに従い、エクリズマブ 900 mg 隔週点滴投与を継続し、分娩後一時的に D-ダイマーや FDP の軽度上昇があったため、未分画ヘパリン 5,000 単位 1 日 2 回投与も追加した。ヘパリン投与後、D-ダイマーや FDP は低下し、血栓症の合併も認めなかった。一般的には産褥後の血栓リスクは続くため、少なくとも 6 週間は抗凝固療法の継続が推奨されているが⁷⁾、本症例は分娩後 12 日目に性器出血を認めたことから、血栓塞栓症の発症リスクを説明した上でヘパリンを中止し、注意深く経過観察した。定期的なエクリズマブ投与と短期間の抗凝固療法のみで、血栓塞栓症を始めとする重篤な有害事象はなく、妊娠と正常分娩が可能であった。

エクリズマブを使用した PNH 合併妊娠は本症例までに世界で 11 例報告されており、日本では 4 例目である (Table 2)¹¹⁻¹⁴⁾。いずれも母児ともに経過良好であり、エクリズマブが PNH 合併妊娠の管理と QOL 改善に大きく寄与していると考えられる。妊娠・産褥期における安全な治療法の確立のためにも、症例のさらなる蓄積が必要と考えられた。

謝 辞

本症例を診療するにあたり、日本海総合病院産科婦人科 早坂直先生をはじめ、多くの先生のご指導、ご協力を頂きました。各先生にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Nishimura, J., Kanakura, Y., Ware, R.E., *et al.* (2004) Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*, **83**, 193-207.
- 2) Parker, C., Omine, M., Richards, S., *et al.* (2005) Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **106**, 3699-3709.
- 3) 西村純一 (2012) 発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床血液 **53**(1), 15-24.
- 4) 安藤弥生, 木田理子, 斎賀真言ら (2014) エクリズマブによる治療中に妊娠および分娩を経験した発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床血液 **55**, 2288-2293.
- 5) Kelly, R., Arnold, L., Richards, S., *et al.* (2010) The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br. J. Haematol.*, **149**, 446-450.
- 6) Kaneshige, E. (1981) Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, **57**, 238-242.
- 7) 宮坂尚幸, 三浦 修 (2015) 発作性夜間ヘモグロビン尿症. 金倉 譲, 西村純一 (監修). 医薬ジャーナル社, pp. 191-199.
- 8) 臼杵憲祐 (2015) 発作性夜間ヘモグロビン尿症の妊娠・分娩管理. 臨床血液 **56**(7), 785-794.
- 9) Hillmen, P., Muus, P., Dührsen, U., *et al.* (2007) Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal noc-

(28)

Eculizumab in Pregnant Patients with PNH

- turnal hemoglobinuria. *Blood*, **110**, 4123-4128.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者 黒川峰夫）. 黒川峰夫（編集）. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（平成26年度改訂版）. 発作性夜間ヘモグロビン尿症—妊娠ガイドライン—. (<http://zoketsushogaihan.com/download.html>).
 - 11) 宮坂尚幸, 大井理恵, 鳥羽三佳代ら (2013) 発作性夜間ヘモグロビン尿症合併妊娠における Eculizumab の使用経験. *日産婦誌* **65**, 646.
 - 12) Kawaguchi, T., Miyasaka, N., Miura, O., *et al.* (2013) Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) : a review of 10 cases 抄録. *臨床血液* **59**, 1208. 抄録番号 OS-3-114.
 - 13) 三井士和, 堀川健太郎, 山口宗影ら (2012) 子癩前症に伴う PNH 症例における Eculizumab 療法下での帝王切開の成功. *臨床血液* **53**, 1185.
 - 14) Usuki, K., Urabe, A., Kawaguchi, T., *et al.* (2013) Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) : a report of 10 cases from the working group on pregnancy of the Japan PNH Study Group. *Blood*, **122**, Abstract2480.