

## 輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(4)

鉄過剰治療	<p>鉄キレート剤を用いる。</p> <p>鉄キレート剤治療開始時は必要に応じ(鉄過剰症診断が困難な場合等)、血液専門医に相談することが望ましい。</p> <p>&lt;補足&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・瀉血療法は輸血依存の難治性貧血において適応とならない。</li> </ul>	
鉄キレート療法開始基準	<p>推奨</p> <p>輸血後鉄過剰症において、下記の1・2を考慮して鉄キレート療法を開始する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 総赤血球輸血量40単位以上 (小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100mL/体重kg以上)</li> <li>2. 連続する2回の測定で(2ヶ月間以上にわたって) 血清フェリチン値 &gt; 1,000ng/mL</li> </ol>	経過観察

## 輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(5)

鉄キレート療法開始基準に関する解説	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり総赤血球輸血量(40単位)および血清フェリチン値(SF &gt; 1,000ng/mL)の両方を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 慢性的な出血や溶血を伴う場合</li> <li>- 現在輸血を受けていない場合 (造血幹細胞移植、薬物療法などが奏効した例)</li> <li>- 輸血とは無関係にSFが慢性的に高値を示す合併症がある場合 (例えば、ステイル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など)</li> </ul> </li> <li>・ 鉄キレート療法は、原疾患・重篤な合併症などにより余命1年以上が期待できない患者に対しては推奨されない。</li> </ul>
-------------------	--

## 輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(6)

鉄キレート療法開始基準に関する解説	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本邦における疫学調査の結果、臨床的異常を示した症例の90%以上でSFが1,000ng/mLを超えており、SFが1,000ng/mLを超えるとSFの上昇とともに肝機能障害を有する症例が増加する傾向が認められた。そのため鉄キレート療法はSFが1,000ng/mLを越えた時点で開始することが推奨される。また、75%の患者がSF&gt;1,000ng/mLとなる総赤血球輸血量は40単位と推定されたため、1と2はほぼ同程度の臨床的意義をもつ指標と考えられる。</li> <li>• SFは体内の鉄量の指標として完璧ではないが、有用・簡便かつ信頼できるものである。定期的に測定されるSF値が持続的に1,000ng/mL以上であった場合、体内に過剰な鉄が蓄積している可能性が高い。</li> <li>• 一般に鉄過剰は慢性的に進行するため、生存期間の長い症例ほど鉄過剰症が生存およびQOLに及ぼす悪影響は大きい。このような例では鉄キレート療法による臨床的有用性が特に大きいと考えられる。</li> </ul>
維持基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 鉄キレート剤により、血清フェリチン値を500～1,000ng/mLに維持する。</li> </ul>

## 輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(7)

鉄過剰モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 輸血依存症例に対するモニタリングと同様の検査を継続する。</li> <li>• 鉄キレート剤を用いた場合には、一般に腎・肝・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能・肝機能・視力検査・聴力検査を定期的実施する。実施項目および頻度は各薬剤の添付文書の推奨に従う。</li> <li>• 他の検査項目については各薬剤の添付文書の推奨に従う。</li> </ul>
鉄キレート剤治療効果維持	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 鉄キレート剤開始(または増量後)3-6ヶ月経過してもSFの増加傾向が認められる場合には、鉄キレート剤を増量する。</li> <li>• ただし、輸血頻度が低い(月2単位以下)または現在輸血を実施していない場合には、鉄キレート剤を慎重に増量する。投与方法に関しては各薬剤の添付文書に準拠する。</li> </ul>

## 輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング(8)

鉄キレート剤 治療安全性維持	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SFが継続して500ng/mLを下回った場合には鉄キレート剤を中断する。</li> <li>• 血清クレアチニンが持続的に上昇した場合は鉄キレート剤を減量又は休薬する。腎機能障害のある患者や、腎機能低下を誘発する薬剤を投与中の患者では、治療開始又は投与量変更後1ヵ月間は毎週血清クレアチニンを測定する。</li> <li>• 本薬剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には鉄キレート剤を休薬し、適切な処置を行う。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した後、減量して治療を再開する。</li> <li>• 難聴及び水晶体混濁が報告されているため、鉄キレート剤投与開始前及び投与後は定期的(12ヵ月毎)に聴力検査及び眼科的検査(眼底検査を含む)を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行う。</li> <li>• 鉄過剰症の小児患者においては、成長障害の早期発見のため、体重、身長、二次性徴を定期的(12ヵ月ごと)にモニタリングする。</li> </ul>
-------------------	--

## 輸血後鉄過剰症の診療ガイド(フローチャート)



\*1: 赤血球輸血依存状態(≥2単位/月の赤血球輸血を6ヶ月以上継続)にあり、1年以上の余命が期待できる例

\*2: 鉄の体内蓄積量の指標として、少なくとも3ヶ月に1回血清フェリチン値を測定すること。

\*3: 鉄キレート剤の使用中は、腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施すること。

## 体内鉄動態と鉄過剰症

### 鉄の体内動態

鉄は生体に最も多く存在する金属元素で、赤血球のヘモグロビン合成、各種細胞内の酸化還元反応、細胞の増殖・アポトーシスなどに関与する必須の元素である。しかし、鉄が過剰に存在すると、細胞に有害な活性酸素を産生させる細胞毒として働き、臓器の機能不全、線維化、発がんまで引き起こす<sup>1)</sup>。鉄の体内動態を図1に示すが、巧妙な半閉鎖的な回路が形成され、食物から吸収される鉄は1日1-2 mg程度と少なく、大部分の鉄は老廃した赤血球がマクロファージなどの網内系で処理され再利用された鉄である。一方、生体には鉄を体外に積極的に排出する機構が存在せず、生理的な消化管粘膜上皮や皮膚の剥離などで生じる1日1~2 mgの鉄しか喪失しない。

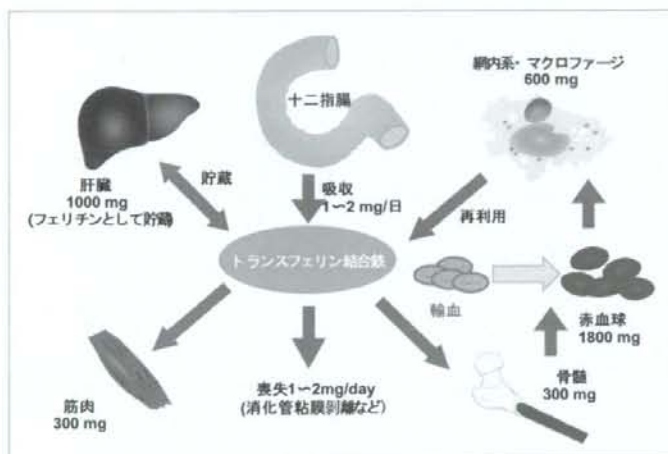


図1. 生体鉄代謝の分子機構

#### 1) 鉄の腸管吸収

食物に含まれる鉄は、大別すると非ヘム鉄とヘム鉄に分けられる。非ヘム鉄は上部腸管内腔側細胞膜上に存在する divalent metal transporter 1 (DMT1) によって取り込まれる。一方、ヘム鉄は、別個に細胞内へ heme carrier protein-1 (HCP-1) により吸収され、hemoxygenase-1 (HO-1) によって分解される。腸細胞内に入った鉄は、その後血管内腔側に存在するフェロポルチン (ferroportin) によって血管内に放出される。

#### 2) 赤血球鉄の再利用

網内系による赤血球 Hb 鉄の再利用に関与する細胞には、脾臓や骨髄などの組織マクロファージ、肝臓の Kupffer 細胞がある。循環している赤血球の寿命は、平均 120 日で、1 日あたり 20 mL の赤血球から由来した 20 mg の鉄が網内系・マクロファージで処理されることになる。マクロファージ内で分解、処理された遊離鉄はフェロポルチンによって再び循環血中のトランスフェリン (transferrin: Tf) へ受け渡され、赤芽球産生に再利用される。

#### 3) 肝細胞の鉄代謝

肝細胞には、通常の血液中に存在するトランスフェリン結合鉄 ( $Fe_2$ -Tf) のほかに、鉄が過剰に存在するときを生じるトランスフェリン非結合鉄 (non-transferrin bound iron: NTBI) を吸収する機構があるが、定常状態における肝細胞内では  $Fe_2$ -Tf を取り込む機構が主であると考えられている。基本的に、 $Fe_2$ -Tf は細胞膜表面の TfR1 と結合して細胞内エンドソームへ取り込まれた後、遊離された鉄は DMT1 によって細胞質内に入り、種々の生物活性発現に利用され、残りは ferritin に格納される。

#### 4) 骨髄赤血球産生のための鉄供給

骨髄赤芽球では、Hb 産生のため多くの鉄を必要とする。赤芽球には  $Fe_2-Tf$  を取り込む分子として TfR1 が強く発現し、細胞質へ輸送された鉄は、ミトコンドリアに運ばれヘム合成に利用される。

#### 5) 鉄代謝の統御機構

生体の鉄代謝は異なる臓器間をオーケストラのように統合的に厳密な制御を受ける必要があり、それに対応する物質としてヘプシジンがある。ヘプシジンは小腸での鉄吸収およびマクロファージからの鉄の遊離などを抑制する負の調節因子(negative regulator)と考えられる。ヘプシジンは、肝臓で合成され、鉄過剰や炎症状態で産生が増加する。慢性炎症に伴う貧血 (ACD) においては、ヘプシジンの発現が亢進し消化管での鉄吸収が抑制され、なおかつ網内系からの鉄の放出が抑制され網内系に鉄が蓄積し、貧血を来すと考えられる。一方、遺伝性ヘモクロマトーシス (HH) においても、ヘプシジン遺伝子の異常に起因する症例が存在するが、遺伝子自体に変異が認められない場合でも、多くのヘモクロマトーシスで病態形成に関わっている。サラセミアや骨髄異形成症候群等の無効造血において、ヘプシジンの発現抑制が報告され、輸血とともに鉄過剰症を増悪させる要因になっていると考えられる。

### 鉄過剰症

#### 1) 鉄過剰による鉄毒性

生体に鉄が過剰沈着する病態は、鉄過剰症とよばれ、肝臓、心臓、膵臓、甲状腺、内分泌臓器や中枢神経などの障害がおきる(図2)。鉄を貯蔵する主な臓器は肝臓であり、

余剰の鉄はフェリチン・ヘモシデリンに貯蔵隔離される。鉄の毒性はこれらの蛋白質に結合していない自由鉄により生じると考えられている。血清中には、Tf の飽和度に伴い NTBI が出現する。NTBI は自由鉄であり、無秩序に細胞に取り込まれる。細胞内鉄には、不安定鉄プール (labile iron pool, LIP) という易利用性



- 下垂体 → 下垂体機能不全(成長障害・不妊)  
脳の神経変性疾患
- 甲状腺 → 甲状腺機能不全
- 心臓 → 心不全・不整脈・心筋症
- 肝臓 → 肝炎・肝硬変・肝臓がん
- 膵臓 → 糖尿病・膵臓壊死もしくは膵臓がん
- 生殖腺 → 性機能不全

#### その他

- 感染
- 腫瘍形成
- 表皮の菲薄化
- 関節の機能不全



図2. 鉄過剰が特定組織に及ぼす有害な影響

の自由鉄分画が存在する。自由鉄は活性酸素種(reactive oxygen species (molecules): ROS)の産生に関わっている。鉄が関与して産生される ROS は、Fenton 反応を介したヒドロキシラジカル(OH ラジカル:  $OH\cdot$ )で、多糖類、蛋白質、核酸などを標的とし、細胞毒性、線維化促進、変異原性が高い。

#### 2) 鉄過剰の分類

鉄過剰症は、表1に示すように遺伝性と二次性に大別される。遺伝性鉄過剰症は、欧

米諸国に多い疾患で、1996年、その原因遺伝子として、HFEがヒト第6番染色体上に同定され、欧米のHH患者の約85%がその異常である。その後、Hemojuvelin (HJV)、TFR2、フェロポルチン、ヘプシジン (HAMP) 遺伝子変異もHHの原因となることも判明し、我

表1. 鉄過剰をきたす疾患

### 1. 遺伝性鉄過剰症

#### a) 遺伝性ヘモクロマトーシス(HH)

- (1)HFE関連ヘモクロマトーシス(Type 1; 6q21.3): HFE遺伝子異常
- (2)HFE非関連ヘモクロマトーシス
  - (a)若年性ヘモクロマトーシス(Type 2)
    - ・ヘモジュベリン(HJV, HFE2)遺伝子異常(subtype A; 1q.21)
    - ・ヘプシジン(HAMP)遺伝子異常(subtype B; 19q13.1)
  - (b)TFR2関連ヘモクロマトーシス(Type 3; 7q.22)

#### b) その他の鉄過剰症

- (1)フェロポルチン関連鉄過剰症: SLC40A1遺伝子異常(Type 4; 2q32)
- (2)無セロプラスミン血症
- (3)無トランスフェリン血症
- (4)H-フェリチン遺伝子IRE異常
- (5)その他(アフリカBantu siderosisなど)

### 2. 二次性鉄過剰症

- a)無効造血亢進(bと重複)
- b)長期輸血
- c)アルコール摂取(アルコール肝障害)
- d)慢性肝障害(B, C型肝炎、肝硬変)
- e)ボルフィリア
- f)非アルコール性脂肪性肝炎、インスリン抵抗性、肥満
- g)その他

アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎などの肝疾患に伴う鉄過剰が、これらの病態を悪化させることが注目されている。

サラセミア、鎌状赤血球症などの遺伝性貧血や骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの難治性貧血では、定期的な輸血が必須である。鉄代謝の面からみれば、輸血によって体内に入った赤血球由来の鉄は排出機構が存在しないため、体内に蓄積することになる。血球血液 1mL あたり約 0.5mg の鉄が含まれることから、輸血 1 単位(全血 200mL、赤血球濃厚液約 140mL に相当)で、約 100mg の鉄が負荷されたことになる。肝臓、心臓などで高頻度に臓器障害がみられる目安である肝鉄濃度(liver iron concentration: LIC)が 7mg 鉄/g 乾燥肝重量となる輸血量は Angelucci らの換算式(体内鉄蓄積量(mg/kg)=LIC(mg/g dw)×10.6)を用いると、体重 50kg ではほぼ 40 単位と計算される<sup>2)</sup>。さらに LIC 15mg/g dw を越えると心障害による早期死亡のリスクが高まることが示されている。

### 3) 鉄過剰の診断とモニタリング

#### (1) 血清フェリチン値の測定

肝生検で得られた組織中の肝鉄濃度を測定することが、生体鉄量測定 gold standard と考えられてきたが、侵襲性があることからルーチンには用いられない。本法で測定した肝鉄量は、定量的瀉血法により測定した全生体鉄量と良く相関する。サラセミアにおいて、LIC と赤血球輸血歴に相関が認められる。

それに対して、血清フェリチンを測定することが最も簡便で安価な方法で、広く用いられている(表2)。欧米のサラセミア患者血清フェリチン値は、長期輸血により上昇し 1,000 から 15,000ng/mL におよぶとともに、輸血歴および肝鉄濃度と相関がみられる。さらに血清フェリチンが 1,800ng/mL を超えると、心鉄量が増加し<sup>3)</sup>、2,500ng/mL を境

が国でもその家系が見出されている。TFR2 遺伝子には多数の変異が報告され、一方、遺伝的素因がないにもかかわらず、二次的に鉄過剰症が生じることがある。ヘモグロビン合成に先天的な異常を認めるサラセミア、鎌状赤血球症や、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの難治性貧血では、骨髄中で無効造血をきたすとともに長期にわたる大量の輸血がおこなわれるため、容易に鉄過剰となる。近年、C型慢性肝炎、

に心イベントの発生率は、著明に上昇する<sup>4)</sup>。我が国の輸血依存患者での retrospective study でも同様の傾向がみられ<sup>5)</sup>、心・肝障害を示した症例の90%以上が血清フェリチン1,000ng/mlを超えている。血清フェリチンの基準値には男女差があり、男性で10~220、女性で10~85ng/mlである。基準値より低値の場合には生体の鉄欠乏状態を示す。一方、血清フェリチンが基準値より高値を示す場合は、鉄過剰以外にも炎症・膠原病、腫瘍、成人Still病、血球貪食症候群、肝疾患など多くの病態があり変動するので、複数回の測定を行うことと、輸血歴その他の検査所見を加味して総合して判断することが必要である。

表2. 血清フェリチンと主な病態

区分	血清フェリチン値 (ng/mL)	主な病態*
正常	男性 10~220 女性 10~80	
低値	<12	鉄欠乏
やや上昇	250~500	がん 造血器悪性腫瘍 慢性肝障害 慢性炎症 感染症
軽度上昇	500~1,000	がん 鉄過剰(初期)等
中等度上昇	1,000~5,000	鉄過剰 成人Still病、血球貪食症候群等
高度上昇	>5,000	鉄過剰、血球貪食症候群

\*血清フェリチンは鉄貯蔵状態以外に、慢性炎症、組織破壊、網内系の血球貪食亢進などでその値が変動するので、複数回の測定を行うことと、輸血歴その他の検査所見を加味して総合して判断する。

一方、血清中のトランスフェリン結合鉄を示す指標として血清鉄、総鉄結合能(TIBC)、不飽和鉄結合能(UIBC)、トランスフェリン飽和度がある。通常トランスフェリン飽和度は30%前後であり十分余力はあるが、トランスフェリン飽和度が60~80%を越えるとNTBIが有意に上昇し始める<sup>6-8)</sup>。NTBIの測定は、これまでのところ施設間で方法、再現性などが異なるため、共通したパラメーターとして使用可能な方法とはなっていない。

## (2) 臓器鉄濃度の直接測定

腹部超音波検査、腹部CT検査により、著しい鉄過剰に陥った肝臓では、各々ハイエコー像、CT値の増加を示すことが知られている<sup>9)</sup>。しかし、これらの画像所見は、肝鉄濃度が著しく増加した場合に限られ、かつ定量することもできなかったが、近年、フェリチンやヘモジドリンなど細胞内の生物学的鉄磁性体の物理学的特性を利用した定量的測定法が開発されるようになってきた。一つの方法は、Superconducting quantum interference device (SQUID)であるが<sup>10)</sup>、高価なため施行し得る施設は米国やドイツなど世界で数カ所のみである。それに対し、Magnetic Resonance Imaging (MRI)を用いるLIC測定法は欧米で利用されている。本法は、鉄がT1, T2, およびT2\*緩和時間を短縮させる特性を利用することにある。とくにT2およびT2\*の逆数であるR2およびR2\*は鉄濃度と比例して変化するため、これらの指標が利用可能である。我が国では、特別なソフトウェアによる解析が必要なこと、測定可能な機器が乏しいことなどが

ら普及していない。1.5Tの静磁場におけるR2撮像は0.3から42.7mg鉄/g乾燥肝重量と臨床的な鉄過剰肝の鉄量をカバーし、鉄過剰患者のLICを広く測定できる方法とされている<sup>11)</sup>。一方、心鉄濃度測定法には、わずかに呼吸と短い造影時間であるR2\*法がある<sup>12,13)</sup>。この方法により心鉄量の挙動が経時的かつ信頼性をもって把握できるようになり、肝臓鉄と心臓鉄蓄積の時間的経過は異なり、まず肝臓鉄の蓄積が始まり、高度になると心臓への鉄蓄積が起こることが示されている。

#### 文献

- 1) 高後 裕: 鉄過剰の基礎と臨床. 臨床血液 2007; 48: 1289-1299
- 2) Angelbuucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al., Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med. 2000; 343: 327-331
- 3) Peter D. Jensen, Finn T. Jensen, et al., Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. Blood 2003; 101: 4632-4639
- 4) Nancy F. Olivieri and Gary M. Brittenham, Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia. Blood 1997; 89: 739-761
- 5) Takatoku M, Uchiyama T, et al., Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J. Haematol. 2007; 78: 487-494
- 6) Breuer W, Hershko C, et al., The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. Transfusion Science 2000; 23: 185-192
- 7) B. de Valk, M. A. Addicks, et al., Non-transferrin-bound iron is present in serum of hereditary haemochromatosis heterozygotes. Eur J.Clin.Invest. 2000; 30: 248-251
- 8) Caroline Le Lan, Olivier Loreal, et al., Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. Blood 2005; 105: 4527-4531
- 9) Long JA Jr, Doppman JL, Nienhus AW. Computed tomographic analysis of beta-thalassemic syndromes with hemochromatosis: pathologic findings with clinical and laboratory correlations. J Computer Assited Tomography 1980; 4: 159-165
- 10) Brittenham GM, Aarrell DE, Harris JS. et al., Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. N Engl J Med. 1982; 307: 1671-1675
- 11) St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anuson W, et al., Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. Blood 2005; 105: 855-861
- 12) Storey P, Thompson AA. et al., R2\* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. J Magn Reson Imaging. 2007; 25: 540-547
- 13) Alexopoulou E, Stripeli F, et al., R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients. J Magn Reson Imaging. 2006; 23: 163-170

(旭川医科大学 高後 裕)



## 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法

### はじめに

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群 (MDS: myelodysplastic syndrome) などの骨髄不全症候群では、治療が奏効しない場合は、支持療法として長期間に亘って赤血球輸血を繰り返さざるを得ない場合が多い。そのような症例では、輸血後鉄過剰症による臓器障害 (心不全、肝硬変、糖尿病など) がやがて問題となってくる<sup>1)</sup>。我が国では、メシル酸デフェロキサミン (デスフェラル) という注射製剤がこれまで唯一の鉄キレート剤であったが、最近、経口鉄キレート剤のデフェラシロクス (開発名: ICL670) が開発され<sup>2)</sup>、我が国でも 2008 年に認可された (商品名: エクジェイド)。この経口鉄キレート剤の登場により輸血後鉄過剰症の対策は大きく前進することになるが、特発性造血障害調査研究班では平成 19 年度の活動として、輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定した<sup>3)</sup>。その内容は、国際的ハーモナイゼーションの観点から、できるだけ欧米のガイドライン (MDS Foundation による国際ガイドライン) に沿ったものとしてある。

### 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の意義

生体における鉄動態は、鉄の排泄ルートがない閉鎖系に近いものであるため、輸血が行われると [輸血 1 単位 (日本では 200ml) 中には鉄が約 100mg 含まれる]、体内に貯蔵鉄となって蓄積されていくことになる。血清中の鉄はトランスフェリンと結合するが、それが飽和すると細胞毒性のある非トランスフェリン結合鉄 (NTBI: non-transferrin-bound iron) となっていく。

過剰となった鉄は網内系に蓄積されていくが、その後、肝臓・心臓・内分泌器官などに沈着していくようになる。肝臓は生理的な鉄の貯蔵部位であるが、鉄過剰になると、肝腫大・線維化・肝硬変が進行する。心臓ではうっ血性心不全や不整脈をきたす。内分泌系では、膵β細胞への鉄沈着により糖尿病が出現し、下垂体系の機能低下も認められる。その他、造血系も障害を受け、造血抑制や無効造血の原因になると考えられている。

輸血後過剰症患者にデフェロキサミン連日投与を行うと、血清フェリチン値と肝鉄濃度の低下、肝機能障害の軽快<sup>4)</sup>や心機能の改善<sup>5)</sup>がみられるが、さらに造血状態も改善し、輸血必要量の減少が報告されている (図 1)<sup>6)</sup>。また、白血球数や血小板数についても、同様に改善傾向がみられると報告されている。鉄キレート療法により輸血が不要となる症例もあることから (上記の報告では MDS11 例中の 5 例<sup>6)</sup>)、原疾患が引き起

こす鉄過剰状態 (無効造血がある) とそれ自体の問題に加えて、鉄吸収も高まることも知られている) によっても造血障害が生じている可能性が示唆される。

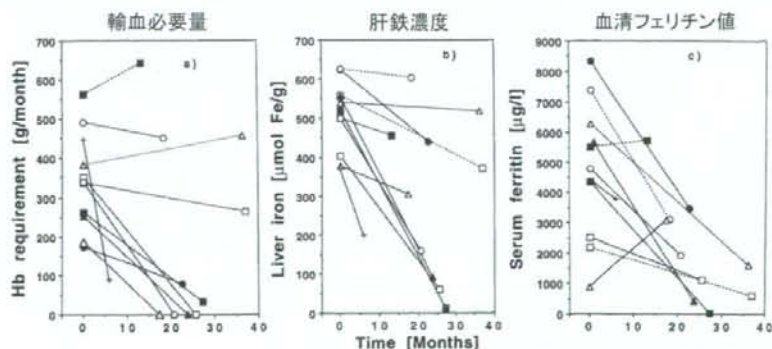


図 1. 輸血後鉄過剰症の MDS 患者 11 名におけるデフェロキサミン長期投与による鉄キレート療法の効果<sup>6)</sup>

少数例の調査ではあるが、鉄キレート療法を行った場合は生存期間も延長することが、MDS患者（国際予後スコアリングシステム IPSS で low あるいは intermediate-1）で示されており（図2）、鉄過剰による心不全や肝不全などが予後に大きな影響をもたらしているものと思われる。

### 経口鉄キレート剤（デフェラシロクス）の開発

特発性造血障害調査研究班のアンケート調査「輸血後鉄過剰症の全国実態調査」によると、従来の注射製剤であるデフェロキサミンによる治療の場合、連日投与を行わないと明瞭な治療効果が得られていない（表1）<sup>7)</sup>。輸血依存の患者の多くは外来患者であり、外来受診時あるいは輸血の時だけのデスフェラル注射では効果が不十分であるためと思われるが、鉄キレート療法が行われるのは輸血依存患者の半数に満たないことが同アンケート調査で明らかにされている<sup>7)</sup>。

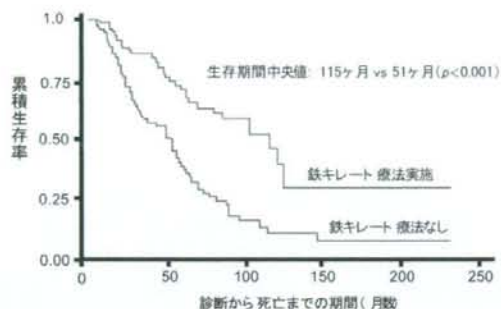


図2. MDS患者の生存期間：鉄キレート療法の有無による違い (Rose C et al. ASH2007. Abstract 249)

表1. 鉄キレート療法による臨床検査値の変動：デフェロキサミン投与方法による違い<sup>7)</sup>

	間欠投与 (1回/1.9週)	輸血時投与	連日/持続 投与
血清フェリチン値*† (ng/mL)	+2222.8	+2204.8	-1135.2
血清 GOT*‡ (mU/mL)	+28.0	+40.0	-9.2
血清 GPT (mU/mL)	+28.6	+10.3	-28.8
FBS (mg/dL)	+31.2	+8.2	-4.8

\* 間欠 vs 連日, P<0.05

† 輸血時 vs 連日, P<0.01

‡ 輸血時 vs 連日, P<0.05

そこで、経口鉄キレート剤として新しく開発されたデフェラシロクスに対する期待が大きくなっている。この製剤は血中半減期が8-16時間と長く、1日1回朝食前の空腹時服用（推奨初回投与量は20mg/kg）で有効血中濃度を維持できる。このことは、NTBIレベルを低く維持する上で重要である。なお、本剤は錠剤となっているが、水やジュースなどに懸濁して服用する。

デフェラシロクスによる有害事象は、悪心・嘔吐・下痢・腹痛などの消化器症状や皮疹であるが、ほとんどが軽度から中等度のもので、一過性のものである。軽度のクレアチニン上昇もしばしばみられるが、用量依存性であり、本剤の減量により軽快する。また、他の鉄キレート剤と同様、高音域難聴や水晶体混濁（早期白内障）が稀に観察されている。

### 輸血後鉄過剰症の診療ガイド

厚生労働省特発性造血障害調査研究班では平成19年度に輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定したが、その内容は下記の通りである。

### 1) 対象疾患と鉄キレート療法の目的

鉄キレート療法の対象となる患者は、赤血球輸血依存（月2単位以上の赤血球輸血を6ヶ月以上継続と定義）の状態となり、体内に蓄積された鉄が過剰となり、その結果、臓器障害が惹起される可能性のあるものである。また、1年以上の余命が期待できる患者が鉄キレート療法の対象となる。

鉄キレート療法の具体的な対象疾患としては、以下のものがあげられている。

- 1) MDS
- 2) MDS 以外の骨髄不全症候群
  - ・再生不良性貧血および類縁疾患（慢性赤芽球病など）
  - ・原発性骨髄線維症
- 3) その他の二次性骨髄不全
  - ・がん化学療法に続発する骨髄不全
  - ・その他の疾患に合併する骨髄不全

ここで MDS を敢えて独立させているのは、参考とした「MDS Foundation による国際ガイドライン」が対象疾患を MDS に限定していることを考慮し、それとの違いを明確にするためである。3) のその他の二次性骨髄不全については、実際に鉄キレート療法を必要とするケースは少ないと思われるが、できるだけ幅広く対象疾患をカバーできるようにするために設けたものである。

### 2) 輸血後鉄過剰症の診断基準と重症度基準

下記の2項目の両方に当てはまる場合を輸血後鉄過剰症と診断することとした。

- 1) 総赤血球輸血量 20 単位（小児の場合、ヒト赤血球濃厚液 50mL/体重 kg）以上
- 2) 血清フェリチン値 500ng/mL 以上

血清フェリチン値は、鉄過剰以外に、癌、慢性肝疾患、慢性炎症・感染症などでもやや高値を示すことがあるが、500ng/mL 以上となるのは、鉄過剰以外では、癌や赤血球貪食症候群、成人 Still 病など、限られた場合である。

鉄過剰症の重症度基準としては、血清フェリチン値の程度によってステージ1～ステージ4 に分類することとした。我が国の輸血後鉄過剰症疫学調査<sup>7)</sup>では、このような分類で患者分布が適当であり、また肝機能障害の頻度もステージが上がるにしたがって高くなる（図3）ことから、意味のある分類になっていると思われる。

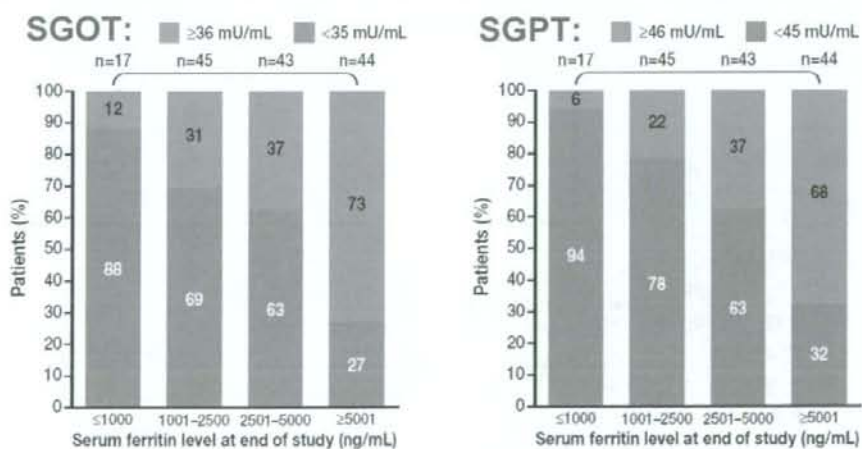


図3. 血清フェリチン値と肝機能障害の関係<sup>7)</sup>.

また、心機能障害、肝機能障害、膵内分泌機能障害といった臓器障害の合併症に関して、「無し」の場合をA、「有り」の場合をBとして、ステージと共に併記することとした。心機能障害については心エコー検査で左心室駆出分画 50%以下、肝機能障害については肝酵素異常・肝線維化・肝硬変の所見、膵内分泌機能障害については耐糖能低下の所見を認め、血清フェリチン値の上昇や総輸血量の増加に伴って出現または増加することで、鉄過剰との関連性が疑われる場合を「臓器障害有り」として扱うこととした。

臓器障害を伴う場合は、それだけでかなり重症度が高いと考えるのが妥当であるが、鉄過剰によるものであることを正確に証明することは困難で、主治医の判断に委ねられる主観的な要素が大きい。そこで、当面の重症度基準としては、血清フェリチン値で判定することとし、臓器障害の有無については参考にとどめることにしたものである。

なお、欧米ではこのような重症度基準は設定されていないため、我が国独自のものである。しばらくこの重症度基準を使って調査研究を行い、いずれ再評価を行うのが妥当であると思われる。

### 3) 鉄キレート療法の開始基準

輸血後鉄過剰症において、下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する。

- 1) 連続する2回の測定で(2ヶ月間以上にわたって)血清フェリチン値が1,000ng/mL以上。
- 2) 総赤血球輸血量40単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100mL/体重kg)以上。

このような曖昧な表現としてあるのは、血清フェリチン値と総輸血量のいずれもが、鉄過剰状態の指標としては絶対的なものではないためである。

血清フェリチン値については、特発性造血障害調査研究班による疫学調査<sup>7)</sup>で、肝機能障害を認めた症例の90%以上で1,000ng/mLを超えており、血清フェリチン値1,000ng/mLが鉄キレート療法をスタートするタイミングとして妥当であると考えられている。但し、血清フェリチン値は前述のように、様々な病態で高値を示すことがあることから、総輸血量も併せて考慮する必要があるとされた。

総輸血量40単位を目安としたのは、統計的にこの輸血量で75%の患者が血清フェリチン値1,000ng/mL以上になると推定されたことによる(図4)<sup>7)</sup>。但し、それ以下の輸血量で血清フェリチン値がかなり高くなるケースもあれば、慢性的な出血や溶血などにより、総輸血量がかなり多くなっても鉄過剰を来さないケースもある。単に総輸血量だけでは鉄過剰状態を判断することはできない。

また、治療(造血幹細胞移植を含む)が奏効して輸血が不要となったケースでは、仮に明瞭な鉄過剰が認められたとしても、鉄キレート療法を必要としない場合が多いと思われる。要するに、鉄キレート療法を実際に開始する際には、総合的判断が重要である。

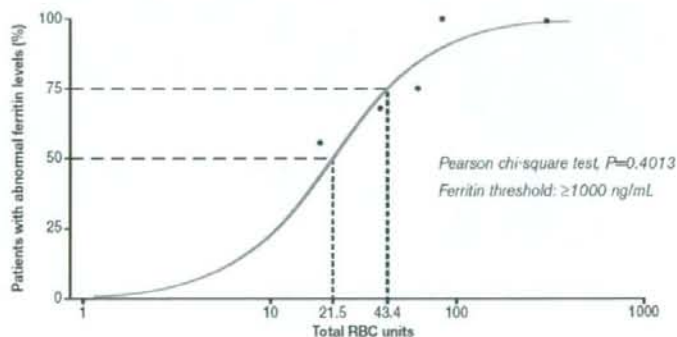


図4. 総輸血量と血清フェリチン値の関係<sup>7)</sup>。

このモデルからは、50%の患者で血清フェリチン値が1,000ng/mL以上になる総輸血量は21.5単位、75%の患者で血清フェリチン値が1,000ng/mL以上になる総輸血量は43.4単位であると推定される。

#### 4) モニタリングと治療について

輸血依存の患者では、鉄の体内蓄積量の指標として、血清フェリチン値を定期的（少なくとも3ヶ月に1回）に測定する。

臓器障害については、心エコー検査、肝機能検査（GOT、GPT など）、CT 検査またはMRI 検査、耐糖能検査〔尿糖、血糖値、グリコアルブミン（輸血している場合は、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>の値は参考とならない）の測定〕などについて、定期的を実施する。

鉄キレート療法を開始後、3-6ヶ月を経過しても血清フェリチン値の増加傾向が認められる場合は、鉄キレート剤の増量を考慮する。なお、鉄キレート療法は、血清フェリチン値を500-1,000ng/mLに維持するように行うこととする。500ng/mL以下となった場合は、鉄キレート剤を中断する。

また、鉄キレート剤の使用中は、腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査・視力検査（水晶体混濁）・聴力検査（難聴）を薬剤の添付文書にしたがい定期的に実施する。さらに、小児患者では、成長障害の早期発見のため、体重、身長、二次性徴を定期的（12ヶ月毎）にモニタリングする。

#### おわりに

従来の鉄キレート剤であるデスフェラール（注射製剤）では、輸血の際に投与するだけでは余り効果がなく、輸血後鉄過剰症に対して有効な治療手段がないに等しい状況であった（日本では携帯用ポンプを用いた持続皮下投与が認可されていない）。経口鉄キレート剤のデフェラシロクス（商品名：エクジェイド）の登場は、このような状況を大きく変えることになるものと予想される。特に、恐らくはNTBIを取り除くことによって、肝機能障害や心機能障害だけでなく、造血障害も改善する例が少なからず存在することは注目に値する<sup>6,8)</sup>。その他、糖尿病なども鉄キレート療法により予防ないし軽快し、複合的な効果として生存期間の延長が期待できるものと思われる。

#### 文 献

- 1) Gattermann N: Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes. *Hematol/Oncol Clin* 19 Suppl 1, 2005.
- 2) Shashaty G, Frankewich R, Chakraborti T, et al: Deferasirox for the treatment of chronic iron overload in transfusional hemosiderosis. *Oncology* 20: 1799-1806, 2006.
- 3) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 88: 30-35, 2008.
- 4) Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al: Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 101: 91-96, 2003.
- 5) Davis BA, Porter JB: Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 95:1229-1236, 2000.
- 6) Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al: The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 94: 288-299, 1996.
- 7) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al and Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78: 487-494, 2007.
- 8) Di Tucci AA, Murru R, Alberti D, et al: Correction of anemia in a transfusion-dependent patient with primary myelofibrosis receiving iron chelation therapy with deferasirox (Exjade, ICL670). *Eur J Haematol* 78: 540-542, 2007.

（自治医科大学 小澤 敬也）



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  
自治医科大学内科学講座血液学部門  
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3,311-1  
TEL : 0285-58-7353 FAX : 0285-44-5258  
URL: <http://www.jichi.ac.jp/zoketsushogaihan>



## V. 班會議關係資料

資料 2. 班會議議事録



平成 20 年度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

および

重点研究：骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究班

## 平成 20 年度 第 1 回合同班員会議 議事録

日時：平成 20 年 8 月 1 日（金）9：30～12：00

場所：アステラス製薬本社 313 会議室

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2-3-11

《参加者》小澤、三谷、赤司、石川（内山代理）、岡本、金倉、西村、黒川、澤田、朝長、  
中尾、中畑、村手、杉田、島田、鈴木、吉田（小澤班事務局）、井澤（三谷班事務局）

### <報告事項>

小澤からの開会の挨拶に引き続き、今年度より新たに分担研究者に加わった、九州大学赤司先生および東京大学黒川先生より挨拶があった。そして、小澤より第 1 期の班研究活動について総括報告がなされた他、以下の内容が報告された。

- ・ 今年度より赤司先生と黒川先生に分担研究者として加わっていただくこととなり、また、研究協力者として高後先生、壇先生、千葉先生に加わっていただくことになった。
- ・ 今年から第 2 期がスタートしたが、今年度は研究計画に対して予算 5000 万円の満額回答をいただき、主任研究者 400 万円、分担研究者 200 万円（杉田先生 50 万円）、研究協力者 100 万円、事務局経費 650 万円の配分とした。
- ・ 今年度難病医学予防財団の研究助成は、金沢大学の望月先生を推薦することとした。
- ・ 第 2 期に入ったこともあり、造血障害班のホームページを改訂する予定である。
- ・ 昨年度作成した MDS 形態診断アトラスは非常に好評であり、頒布依頼が多いため、急速追加印刷を行い最終的に 6000 部を作成した。また、輸血後鉄過剰症診療ガイドの冊子版も作成した。

### <審議事項> --- 本年度の研究計画について

#### ●再生不良性貧血領域（中尾先生）

今期は骨髄不全における免疫病態の検討を中心に研究を進めていきたい。

まず、前期からの継続研究である再生不良性貧血における免疫病態マーカーについての多施設前方視的臨床試験については、現在までに 60 例が登録されており、76%が PNH 型血球陽性であることが分かっている。

また、免疫抑制療法の効果予測における PNH 型血球・自己抗体検出の意義についての研究については、サイモグロブリンの導入を控え、リンフォグロブリン効果不十分例における 2nd line 治療としてのサイモグロブリンの効果についてもデータを取っていききたい。最近登録症例数が減ってきているのが問題なのだが、これは PNH 型血球検出の意義が浸透してきており、既に治療方針の決定に広く用いられるようになってきていることが考えられる。このため、PNH 型血球の割合について、今後は測定結果を直ちに主治医に連絡することで登録を増やしていきたい。また、年間対象症例が少ないため、倫理審査委員会に諮るのが躊躇されるケースが多いと思われる。今

後倫理指針が変更されるとのことなので、これが施行されれば施設の倫理委員会にも諮りやすくなるのではないかと期待している。

これまでの研究結果からはPNH型血球陰性例ではATG+CyA療法後のfailure free survivalがかなり悪いようである。こういう症例では骨髄移植を早期に考慮したほうが良いのではないかと考えている。

その他、hRNPK抗体が疾患標識抗体として利用できるのではないかと考えている。

朝長先生：MDSに対してlenalidomide、azacitidine、免疫抑制剤の使い分けをどのようにすればよいか？

→PNH型血球が陽性ならCyA、その後lenalidomideを使用するのが良いかもしれないと思っている。

### ●疫学班(杉田先生)

本年度は再生不良性貧血調査票の解析対象を平成13年度から19年度まで拡大し、解析をさらに詳細に行う予定である。これにより患者数の推定と病型の把握ができるようにしたい。また、鉄キレート療法の調査研究においても積極的に統計解析の面から参加していきたい。

### ●赤芽球癆(澤田先生)

今期は、PRCAの診断基準の確立、末梢血LGL数の正常値の決定、PRCA診療ガイドの整備を行いたい。また、ABO mismatch造血幹細胞移植後PRCAの現状調査を行いたい。そして、最終的には治療ガイドを作りたいと考えている。

倫理指針が改定されるとのことだが、改訂後は中心施設で倫理委員会の承認が得られれば、その結果を考慮することで他施設で簡便に承認することが可能になると聞いている。

杉田先生：新倫理指針は平成21年4月から施行予定です。

朝長先生：PRCAでは何故赤芽球だけが障害されるのか？

→今やっているが、まだ分からない。

### ●不応性貧血領域(石川先生)

内山先生欠席のため、代理の石川先生が報告を行った。

基本的には前期のMDS症例登録を進めていく方針である。そして、今後はMDSの治療をどのようにするかが確実に問題となってくるため、一定の診療指針を作りたい。

最近ではMDSのセントラルレビューが増えている。今後はレビューワーの増員を考える必要がある。また、臨床情報無しで標本だけが送られてくるケースが多く、判断に苦慮することが多くなっている。また、この結果をどうやって早期に臨床現場にfeedbackするか問題である。

朝長先生：azacitidineがMDS患者の経過を改善するとのことなので、今後はこれが治療の中心になるかもしれない。

小澤班長：今後のセントラルレビューの進め方については、個別に相談して是非改善して欲しい。

### ○追加発言(朝長先生)

これまで日中独におけるMDS RA症例の比較を行ってきたが、日本の症例は明らかに若年であることが分かった(中央値 日本 57歳 vs ドイツ 71歳)。また、日中共にbicytopeniaや血小板減少例が多く、類似性が高いことが分かった。日中の

MDS は類似していると考えられる(日韓の症例も似ていることが分かっている)。日本の症例は、欧米に比べて平均年齢が若く、血小板が少なく、正常核型が多く、白血病移行が比較的少なく、予後が欧米より良いことが判明した。

今期は、メチル化阻害剤の有効性と WHO 分類の関連を明らかにしていきたい。また、MDS と再生不良性貧血の境界を SNP-array を使って調べてみたい。

岡本先生：中国症例の follow up 継続率はいかがですか？

→ かなり悪いです。

中尾先生：米国とドイツで MDS 病型に違いはありますか？

→ 米国では黒人比率が高いため、少し違うかもしれません。

中尾先生：血小板減少例は PNH 型血球陽性のケースがあるため、azacitidine などの cytotoxic drug はむやみに使わない方が良いかもしれません。

#### ○追加発言(村手先生)

今期は白血病・腫瘍による WT1 遺伝子の調節機構やスフィンゴシン代謝酵素の発現レベルを調節する遺伝子解析、JAK2 V671F 変異の抗アポトーシス蛋白への影響を調べたい。

#### ○追加発現(黒川先生)

今期は AML1 と Evi1 に注目して、MDS 発症のメカニズムを調べていきたい。

#### ●MDS 重点研究班(三谷先生)

本年度は交付額が減額された。

前回の班会議で意見が出たが、登録症例については小川先生の御協力で SNP-array の結果を主治医に返すというインセンティブをつけられるようになった。その結果、最近では登録が増えている。また、lenalidomide 治験を行った 5q-症例についても検体集積に協力してもらえるようになった。

#### ●骨髓線維症領域(赤司先生)

前任の原田先生の時から MF について症例登録を行い、その病態について調査研究を進めてきたが、今回の prospective 研究で予後を検討してみると、これまでの retrospective 研究で得られた結果より予後が悪いことが判明した。やはり、今後も prospective study を継続するのが重要と考えられる。

また、NOG マウスに MF 患者から得た細胞を移植し、MF を再構築する系を確立した。興味深いことに、移植マウスではヒトの fibroblast が増えていることが分かった。この fibroblast に JAK2 変異があると極めて興味深いのだが、これまでのところ証明できていない。今後、多数の患者検体を用いて研究を進めてみたいとも考えている。

三谷先生：倫理審査が必要なので、研究計画書を出していただければ広く協力できるのではないかと。

#### ●溶血性貧血領域(PNH)(金倉先生)

今期は今後どのように PNH を診断し、治療していくか standard を作りたいたいと考えている。特に骨髓不全型の PNH をどのように治療していくかまとめていきたい。

その他、HMGA2 の発現過剰についての研究を進めていく。また、診療ガイドの改訂を行いたいと考えている。さらに、Eculizumab のアジア患者における効果について臨床研究を行い、PNH 治験報告を ASH で行い、広くその結果を報告していきたい。また、PNH 血球の FACS 検査は現在保険上赤血球のみの適応であるが、顆粒球系細胞でみる方がより正確に診断できると考えている。保険承認の拡大を求めていき

たい。その他、IPIG 活動への積極的な参加を継続したい。

小澤班長： 保険適応の拡大については学会や患者団体から働きかけて進めていただくといいでしょう。

金倉先生： Eculizumab は承認されるとかなり高額になる。髄膜炎菌ワクチンの問題もあり、日本でどのような保険診療体制になるか不安が残る。投薬施設を限定する必要もでてくるのではないかと考えています。

#### ●小児科領域(中畑先生)

今期は、セントラルレビューとその follow up を継続すると共に、症例データベースの構築を進めていく。それにより小児再生不良性貧血、MDS の病態解明を行い、また疾患特異的な iPS 細胞を作りたいと考えている。これによって病態を理解し、治療法の確立を行いたい。また、小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の再検討を目的として、前方視的研究を始めたいと考えている。小児重症再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植の効果解析や小児 MDS に対する免疫抑制療法の効果解析も行いたい。

#### ●造血幹細胞移植領域(岡本先生)

今期は、MDS に対する造血幹細胞移植の適応について治療方針を決定したい。また、幹細胞移植後の固形癌発症の実態調査を行う予定である。最近、移植後 3 年以内に発症する固形癌が増えている。また、MDS/MPD に対する幹細胞移植の実態調査を行いたい。

中尾先生： フルダラピンが再生不良性貧血前処置の認可から外れた。班としてデータを集め、認可に向けて働きかけるのが重要ではないか。

朝長先生： 最近 2 次癌、3 次癌が増えていると言われているが、同時発症の多発癌であるという可能性はないか？

#### ●鉄過剰症臨床研究(小澤班長、鈴木)

今期は、経口鉄キレート剤 deferasirox が認可されたこともあり、鉄キレート療法による造血系を含めた臓器障害改善の追跡調査を行いたい。また、MDS、再生不良性貧血などの骨髄不全症候群について、原疾患の差異による鉄過剰状態に差があるか調べていきたいと考えている。今回の研究の特色として旭川医大高後先生の教室に依頼して NTBI の測定を行う予定であり、興味深いデータが取れるのではないかと考えている。統計解析については疫学班の杉田先生と協力して研究を進める予定である。研究計画案に対して、今回の班会議で意見を募集し倫理委員会に提出する最終案をまとめたい。

特発性造血障害に関する調査研究班(平成 20-22 年度)  
班長(主任研究者): 小澤 敬也 kozawa@ms2.jichi.ac.jp  
事務局: 自治医科大学内科学講座血液学部門  
鈴木 隆浩 tasuzuki@jichi.ac.jp  
(経理事務担当) 吉田 元子 motokoy@jichi.ac.jp  
連絡先: TEL 0285-58-7353  
FAX 0285-44-5258