

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「特発性造血障害に関する調査研究」  
分担研究報告書

輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイドの改訂

研究分担者 鈴木 隆浩 北里大学医学部 血液内科学・教授

## 研究要旨

鉄過剰症は体内に過剰な鉄が存在している病態を示し、わが国では頻回の赤血球輸血による輸血後鉄過剰症がほとんどを占める。過剰鉄は様々な臓器障害を引き起こし、一部の疾患では予後への悪影響が示唆されているため、鉄過剰症の適切な管理は臨床上極めて重要である。当班では平成 20 年に輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定し、本ガイドは多くの臨床医に利用されているが、発行から 10 年が経過し、その間に新たな知見や臨床上の問題点が認められるようになったため、この度改訂版を策定した。

本改訂版は、Minds 基準に可能な限り準拠すると共に、数少ない鉄過剰症の参考書としての機能を持たせるため、総説部分と Clinical Question 部分から構成されており、本改訂版から原発性鉄過剰症についての記述も追加した。本改訂版は鉄過剰症の診療に従事する多くの医師にとって有益な参考書、ガイドラインになることが期待される。

### A．研究目的

輸血後鉄過剰症は、頻回の赤血球輸血の結果、体内に大量の鉄が沈着した病態である。過剰鉄は活性酸素を産生し、この活性酸素が脂質膜、タンパク、核酸を傷害することで様々な臓器障害や遺伝子変異を誘発することが知られている。そして、低リスク骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome; MDS）など一部の疾患においては、高フェリチン血症は独立した予後不良因子であることが報告されており、鉄過剰症の予後への悪影響が示唆されている。

以上の知見から、鉄過剰症の適切な管理は重要な課題と考えられるため、当研究班では平成 20 年に「輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイド」を作成した。同ガイドは発行以来多くの臨床医に利用され、その内容は国内におけるスタンダードとして定着しているが、初版発行から十年余りが経過し、わが国を含む各国から新たな知見が集積されてき

たため、今回改訂版を作成することとした。

### B．研究方法

改訂版の作成は、当研究班が行っている他領域の診療参照ガイドの改訂と並行して行った。鉄過剰症診療に精通した 14 名の専門家からなるワーキンググループを編成し、各メンバーが執筆、査読を分担した。

ワーキンググループが作成した改定案は日本血液学会の査読を受け、指摘を受けた点を再度検討した上で、最終稿を確定した。

### （倫理面への配慮）

ガイドラインの公平性を担保するため、必要な利益相反の開示と管理を行った。

### C．研究結果

診療ガイド改訂版は以下の 5 章で構成した。

第 1 章：鉄代謝の基礎

近年の研究成果によりこれまで不明であった体内での鉄代謝の分子生物学的メカニズムが明らかになってきている。本章では鉄過剰症を理解するために必要な鉄代謝の分子生物学的基礎的事項について最新の知見を加えて解説した。

## 第2章：鉄過剰症総論

本章では輸血後鉄過剰症だけではなく遺伝性鉄過剰症を含めた鉄過剰症の病態、診断法について解説した。

## 第3章：輸血後鉄過剰症総論

本章では、本診療ガイドの中心部分である輸血後鉄過剰症について疫学、病態、診断、治療、予後について解説した。本章の記述は次章にあるClinical Questionの内容を含めたものになっており、Clinical Questionに記述された事項が総論として理解できるよう配慮した。

## 第4章：輸血後鉄過剰症 Clinical Question

本改訂版より、Minds基準に可能な限り準拠するよう構成を変更しており、臨床的に問題となる項目について、Clinical Question(CQ)を設けた。CQは診断から治療、造血幹細胞移植に至る全9項目からなり、最新のエビデンスを元に推奨内容を記載した。

推奨内容はほぼ前版のものを継続しているが、以下の点について追記、修正を行った。

### 鉄過剰症の診断基準について(CQ-2)

輸血後鉄過剰症の診断基準は前版同様、血清フェリチン値 500 ng/mL 以上および総赤血球輸血量 20 単位以上であるが、体内鉄の予測式を用いると、この基準以下でも鉄過剰症をきたす場合があり得る。そこで、フェリチン値が単調増加を来している場合など、鉄過剰症の発生を疑う合理的な理由がある場合には、鉄過剰症と同様の注意を払うべきであることを追記した。

### 輸血後鉄過剰症の治療適応(CQ-3)

近年の報告を踏まえ、低リスク MDS や造血幹細胞移植症例では予後改善を期待して除鉄療法が推奨されることを記載した。

### 鉄キレート療法後の造血改善(CQ-4)

近年キレート療法後の造血能の改善が報告されている。除鉄により一部症例で造血能回復が認められるのは確かであるが、その臨床的特徴やメカニズムは依然明らかになっていないため、現時点では血球回復を目的とした除鉄治療は推奨されないことを記載した。

### 鉄キレート療法の開始基準(CQ-5)

鉄キレート療法の開始基準は、前版において血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上、総赤血球輸血量 40 単位以上の双方を考慮するとされていたが、本記述の曖昧さがこれまで指摘されていた。このため、本改訂版では治療開始の第一基準は血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上とし、総輸血量はフェリチン値の信頼性に疑義がある場合の補助基準であると記述を修正し、より分かりやすい表現へと改めた。

### 造血幹細胞移植症例の除鉄治療について(CQ-9)

造血幹細胞移植前に鉄キレート療法によってフェリチン値が低下した症例では予後の改善が報告されている。このため、可能な症例では移植前に鉄キレート療法を行う事が望ましいことを記載した。また、移植後の除鉄治療の意義についても記載を行った。

## 第5章：Clinical Columns

本診療ガイドは「輸血後鉄過剰症」に関する診療ガイドであるが、わが国には低頻度ながら原発性(遺伝性)鉄過剰症症例が存在する。このため本診療ガイドではClinical Columnとして、原発性鉄過剰症についても項目を設けて解説を行った。また、Columnではそれに関連して小児の鉄過剰症についても項目を設けて解説した。

## D. 考察

輸血後鉄過剰症の診療では、平成 20 年に発行された前版が広く日本国内で参照されてきたが、その間に新たな clinical question の発生など、様々な問題が生じていた。本改訂でこれらの問題は一旦解消し、より臨床現場での診療が行いやすくなるものと期待される。

また、原発性鉄過剰症では若年時より体内鉄が過剰になるため、患者は若年時より肝障害や内分泌腺障害を発症し、小児科や消化器内科などで診療されることが多い。しかし、原発性鉄過剰症は日本では極めて稀であること、わが国には鉄過剰症の診療に精通した医師が極めて少なく、さらに本疾患について記述した参考書も極めて少ないために、担当医は診療に際して困難を感じる人が多いと想定される。本改訂版では原発性鉄過剰症についても新たに項目を設けて解説しており、多くの専門科の医師に利用していただける、領域横断的な診療ガイドになることも期待される。

## E. 結論

今回の改訂作業で、輸血後鉄過剰症の診療ガイド改訂版が策定された。本診療ガイドは、頻回の赤血球輸血を行う造血器疾患患者、そして若年時より障害が出現する原発性鉄過剰症患者の診療に有益であると期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, Suzuki T. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. *Hematology*. 24(1):49-51, 2019.
  - Ishida T, Ohashi K, Okina C, Ohashi S, Okina S, Miyazaki K, Suzuki T. Characteristics of palliative home care for patients with hematological tumors compared to those of patients with solid tumors. *Int J Hematol*. 2019 Aug;110(2):237-243.
  - Kawabata H, Usuki K, Shindo-Ueda M, Kanda J, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Miyazaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2019 Jul 29.
- ### 2. 学会発表
- 江畑 晃一、石田 隆、道下 雄介、羽山 慧以、堀米 佑一、田寺 範行、鎌田 浩稔、翁 祖誠、堀江 良一、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. イブルチニブ投与中に繰り返し爪周囲炎、肉芽形成をきたし、抗生剤治療で改善した症例. 第10回 日本血液学会関東甲信越地方会(2019/3/23)、東京
  - 堀米 佑一、翁 祖誠、鎌田 浩稔、田寺 範行、道下 雄介、石田 隆、羽山 慧以、本橋 知美、江畑 晃一、泉山 和久、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)に対してBR療法を施行中にKaposi肉腫(KS)の増悪を来した一例. 第11回 日本血液学会関東甲信越地方会(2019/7/27)、日光
  - 堀米 佑一、田寺 範行、道下 雄介、本橋 知美、石田 隆、翁 祖誠、鎌田 浩稔、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. 妊娠第2期に発症した急性白血病の2症例. Two cases of acute leukemia (AL) which occurred during the 2nd trimester of pregnancy. 第81回 日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13)、東京
  - 本橋 知美、鎌田 浩稔、翁 祖誠、田寺 範行、堀米 佑一、道下 雄介、羽山 慧以、泉山 和久、江畑 晃一、石田 隆、宮崎 浩二、鈴木 隆

浩. 慢性骨髄性白血病患者における各チロシンキナーゼ阻害剤による腎障害の比較. Risk of Renal Dysfunction Induced by Each Tyrosine Kinase Inhibitor in CML. 第81回日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13) 東京

- 宮島 律子、鎌田 浩稔、鈴木 隆浩、厚田 幸一郎. 腎障害患者におけるベンダムスチンの血液毒性に関する後方視的検討. Hematological Toxicity of Bendamustine in Patients with Renal Dysfunction. 第81回日本血液学会学術集会(2019/10/11~10/13) 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし