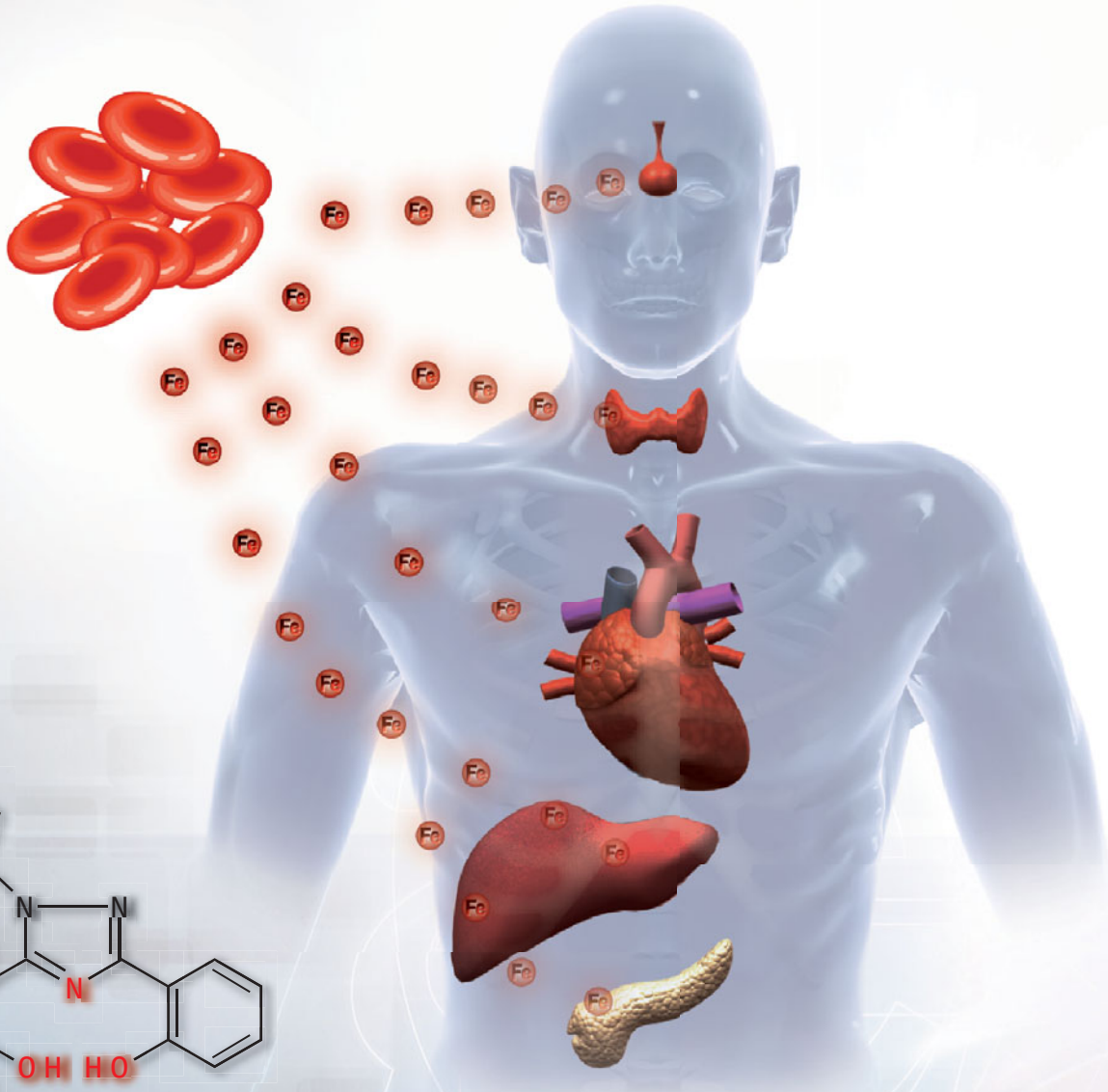
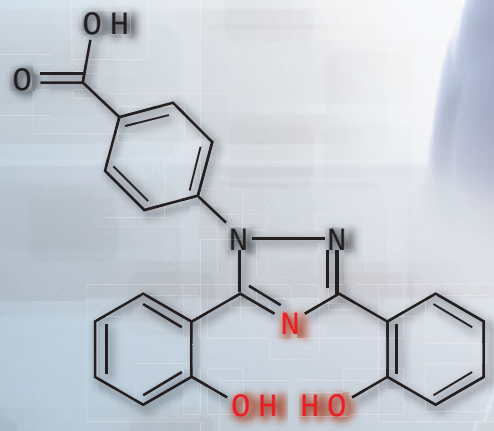
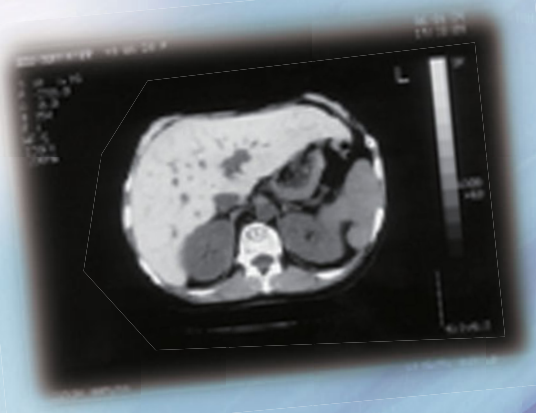


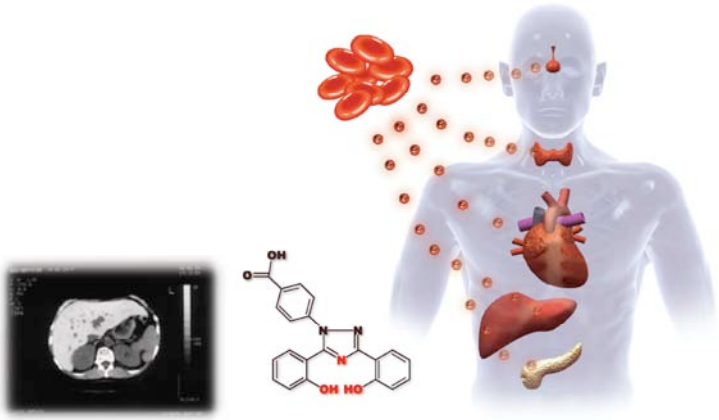


輸血後鉄過剰症の診療ガイド

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（平成20年度）

研究代表者　小澤 敬也





表紙イラスト：**鉄過剰症の主な標的臓器**

赤血球輸血によりもたらされる過剰な鉄により、多臓器に広範な障害が認められる。
主なものとして、
肝臓は鉄を蓄積する主要臓器である（左下：ＣＴ画像、肝臓の輝度向上）ため、トランスアミナーゼの異常、線維化、肝硬変などが見られる。
心臓には、心筋障害、心不全などをもたらす。
膵臓のβ細胞が破壊され、糖尿病を引き起こす。
下垂体、甲状腺, その他の内分泌臓器に機能不全をもたらす。

（経口鉄キレート剤「デフェラシロクス」の構造を人体の横に示す。）

（旭川医科大学　高後 裕）

輸血後鉄過剰症の診療ガイド

「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」策定メンバー

自治医科大学内科学講座血液学部門	小澤敬也、鈴木隆浩
長崎大学原爆後障害医療研究施設内科	朝長万左男、宮崎泰司
金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学	中尾眞二
東京医科大学血液内科	大屋敷一馬
大阪大学血液・腫瘍内科学	松村　到
旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学	高後　裕
札幌医科大学内科学第4講座	新津洋司郎
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	小島勢二

＜アドバイザー＞

Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany	Norbert Gattermann

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（平成 20 年度）
研究代表者　小澤 敬也（自治医科大学内科学講座血液学部門）

序

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの骨髄不全症候群では、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。生体では鉄の排泄ルートがないために、輸血で体内に入った過剰の鉄は肝臓・心臓・内分泌器官などに沈着していくようになる。肝臓では肝腫大・線維化・肝硬変が進行し、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。さらに、鉄過剰は造血系の障害も惹起すると考えられている。輸血後鉄過剰症患者にメシル酸デフェロキサミン（デスフェラール）の連日投与を行うと、血清フェリチン値の低下、肝機能障害の軽快や心機能の改善がみられ、さらに造血状態も改善し、輸血必要量が減少するケースも報告されている。鉄キレート療法をしっかり行った場合は生存期間も延長することが示されており、鉄過剰は予後に有意の影響を及ぼしていると考えられる。しかし、デスフェラール（注射製剤）を輸血の際に投与するだけでは効果がなく、我が国においては、これまでは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。最近、経口鉄キレート剤のデフェラシロクス（エクジェイド）が開発され、我が国でも漸く本格的な鉄キレート療法の実施が可能となった。そこで、特発性造血障害調査研究班では、輸血後鉄過剰症の診療ガイドを平成19年度に策定したところである。本小冊子は、輸血医療に携わる多くの医師に利用いただけるようにその内容をまとめたので、是非御活用いただきたい。

最後に、「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」策定メンバー、ならびに本小冊子の作成に御協力いただいた高後裕教授に、心より感謝申し上げる次第である。

平成20年7月

特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者　小 澤　敬 也

輸血後鉄過剰症の診療ガイド（骨子）

対象患者	様々な原因による骨髄不全で輸血依存となり、かつ1年以上の余命が期待できる例
輸血後鉄過剰症診断基準	• 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 および • 血清フェリチン値 500ng/mL以上
鉄キレート療法開始基準	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. 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 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 ＞1,000ng/mL
鉄キレート療法開始基準の解説	下記のような場合は、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。 – 慢性的な出血や溶血を伴う場合 – 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） – 輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合 （例えば、スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など） なお、鉄キレート療法は、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。
維持基準	• 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。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング（1）

対象疾患	赤血球輸血依存（月2単位以上の輸血を6ヶ月以上継続と定義）となった患者のうち、1年以上の余命が期待できる例
対象疾患に関する解説	輸血依存となる場合は、例えば以下のようなものが含まれる。 1) 骨髄異形成症候群 2) 骨髄異形成症候群以外の骨髄不全症候群 ・再生不良性貧血および類縁疾患（慢性赤芽球癆など） ・原発性骨髄線維症 3) 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

付記：1)骨髄異形成症候群(MDS)と 2)MDS以外の骨髄不全症候群を区分した理由：国際的な鉄過剰ガイドラインはMDSに限定しているが、本診療ガイドはMDS以外の骨髄不全も包括するために1)2)として記載した。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング（2）

鉄過剰治療の目的	輸血依存症例に対する鉄過剰治療とは、 鉄の蓄積による、進行性かつ不可逆的な臓器障害のリスクを軽減し、患者の予後とQOLの改善を目指し、血清フェリチン値の低下および臓器障害の軽減などを指標として治療するものである。
輸血依存症例に対するモニタリング	• 輸血依存となった時点で、鉄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。 • 鉄過剰による臓器障害の有無を確認するために、下記のような検査を輸血依存となった以降定期的に施行することが望ましい。 心機能：心エコー検査等により心機能を評価する。 肝機能：CTまたはMRI、血液生化学的検査(トランスアミナーゼ測定等)により肝機能障害を評価する。 膵内分泌機能：尿糖、血糖、グリコアルブミンなどの測定により耐糖能異常を評価する。

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング（3）

鉄過剰の診断基準	下記の2項目に当てはまる場合には輸血後鉄過剰症と診断する。 • 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 • 血清フェリチン値（SF）500ng/mL以上
鉄過剰の重症度基準	鉄過剰症の病態を把握するために、下記のように重症度基準を設ける。 • 血清フェリチンの値に基づき下表のようにStage1～4に分類する。 • 鉄過剰との関連性が疑われる（すなわちSF値の上昇や輸血歴とともに出現または増悪する）心機能・肝機能・膵内分泌機能の障害について、明らかな臓器障害が認められない場合をA、認められる場合をBとし、Stageと併記する。（例：Stage 1A） 心機能障害：LVEF＜50% 肝機能障害：肝酵素異常・肝線維化・肝硬変の所見 膵内分泌機能障害：耐糖能低下の所見

SF	Staging
＞ 500ng/ml	Stage 1
＞1,000ng/ml	Stage 2
＞2,500ng/ml	Stage 3
＞5,000ng/ml	Stage 4

輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング（4）

鉄過剰治療	鉄キレート剤を用いる。 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。 〈補足〉 •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。	
鉄キレート療法 開始基準	推奨	経過観察
	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。 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） 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 ＞1,000ng/mL	右記1,2のいずれにも当てはまらない場合は、モニタリングを継続する。

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	• 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＞1,000ng/mL) の両方を考慮する。 –慢性的な出血や溶血を伴う場合 –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） –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、スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など） • 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。

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	• 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＞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。 • 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。 • 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。
維持基準	• 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。

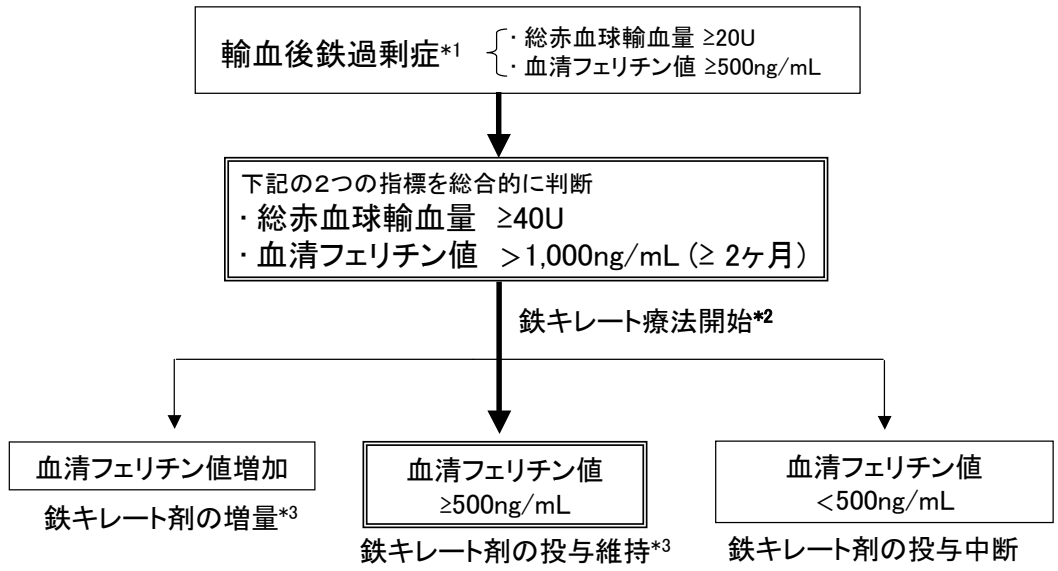
輸血後鉄過剰症の治療とモニタリング（7）

鉄過剰モニタリング	• 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。 • 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ので、腎機能・肝機能・視力検査・聴力検査を定期的に実施する。実施項目および頻度は各薬剤の添付文書の推奨に従う。 • 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。
鉄キレート剤治療効果維持	• 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。 • 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。

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	• 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。 • 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。 • 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。 • 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。 • 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カ月ごと）にモニタリングする。

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[1)]。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。

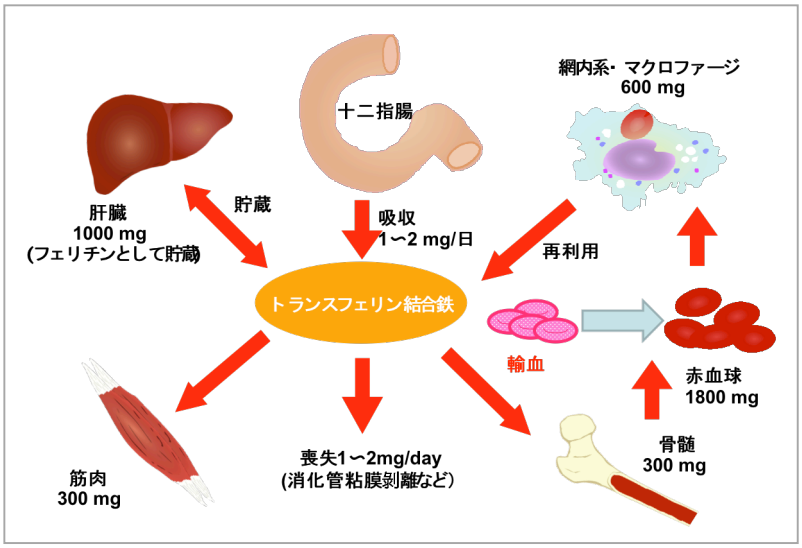


図 1． 生体鉄代謝の分子機構

1）鉄の腸管吸収

食物中に含まれる鉄は、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、hemeoxygenase-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に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で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、貧血を来たすと考えられる。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·)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。

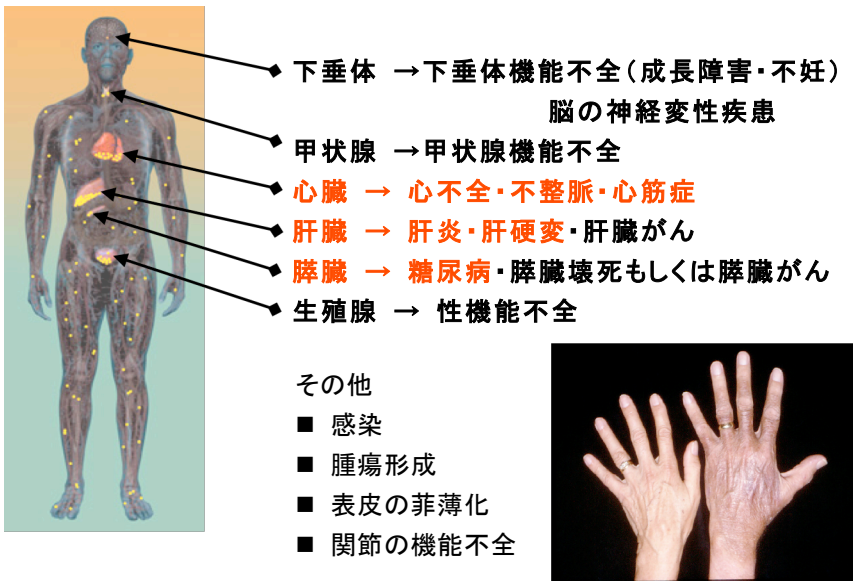


図２． 鉄過剰が特定組織に及ぼす有害な影響

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、骨髄異型性症候群、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、容易に鉄過剰症となる。近年、C 型慢性肝炎、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。

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(Type2)
      - ・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)無セルロプラスミン血症
  - (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)ポルフィリア
- 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

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[2)]。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、生体鉄量測定の 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[3)]、2,500ng/mL を境

に心イベントの発生率は、著明に上昇する[4]。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[5]、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[6-8]。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[9]。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デ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[10]、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ヵ所のみである。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、特別なソフトウエアによる解析が必要なこと、測定可能な機器がかぎられていることなどか

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 42.7 mg 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[11]。一方、心鉄濃度測定法には、わずか一呼吸と短い造影時間である R2*法がある[12,13]。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 deferrioxamine: 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 mangenetic 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[1)]。我が国では、メシル酸デフェロキサミン（デスフェラール）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[2)]、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[3)]。その内容は、国際的ハーモナイゼイションの観点から、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[4)]や心機能の改善[5)]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）[6)]。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[6)]）、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。

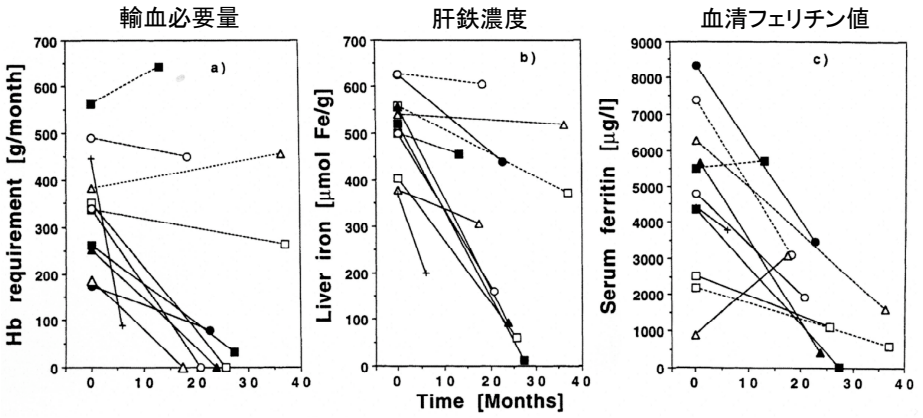


図１． 輸血後鉄過剰症のMDS患者11名におけるデフェロキサミン長期投与による鉄キレート療法の効果[6)]

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。

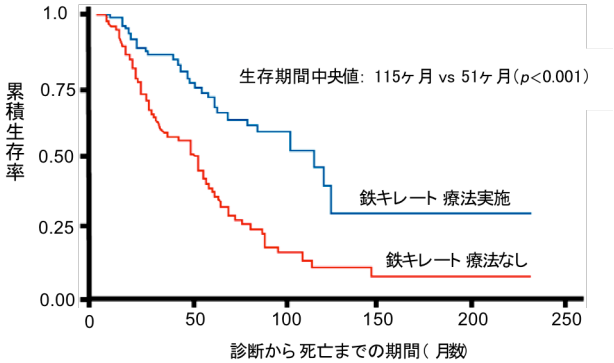


図２． MDS患者の生存期間：鉄キレート療法の有無による違い　(Rose C et al. ASH2007. Abstract 249)

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）[7]。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ー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[7]。

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法による違い[7]

	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ー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（慢性赤芽球癆など）
- 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ーステージ 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[7]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。

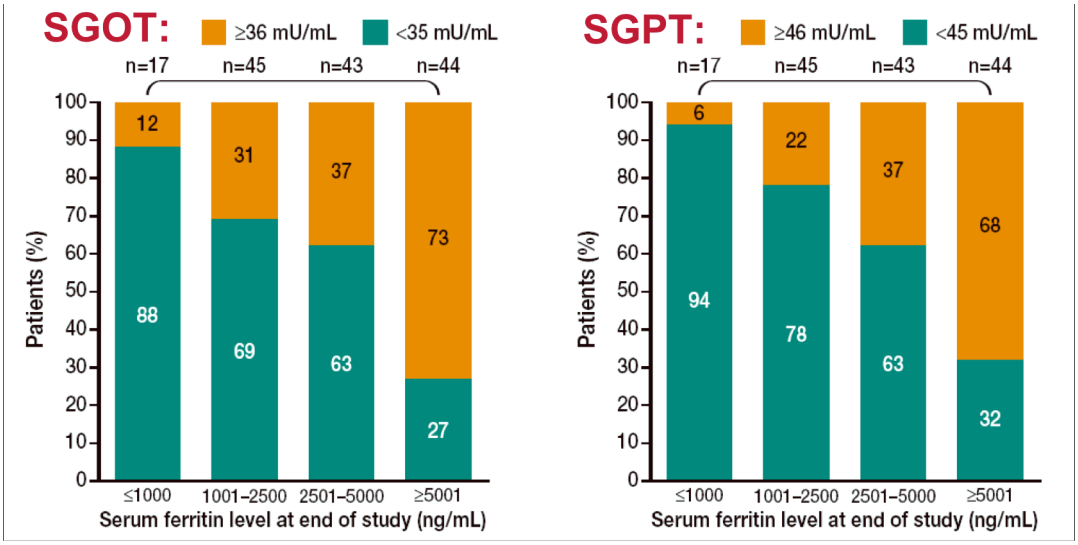


図３． 血清フェリチン値と肝機能障害の関係[7].

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[7]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）[7]。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。

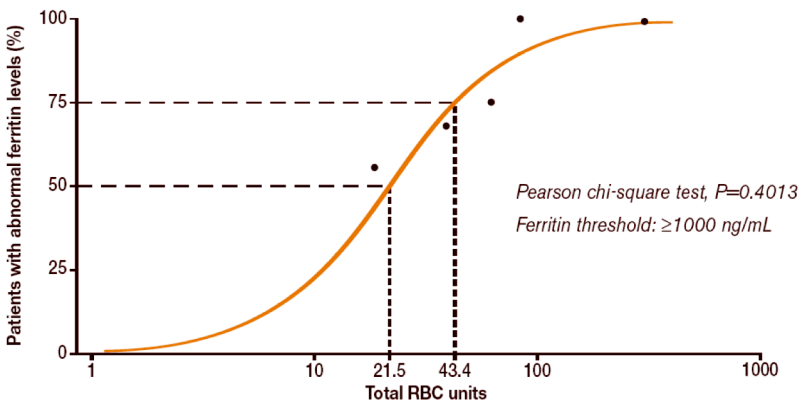


図４． 総輸血量と血清フェリチン値の関係[7]．

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_{1c} の値は参考とならない）の測定］などについて、定期的に実施する。

鉄キレート療法を開始後、3ー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ー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。

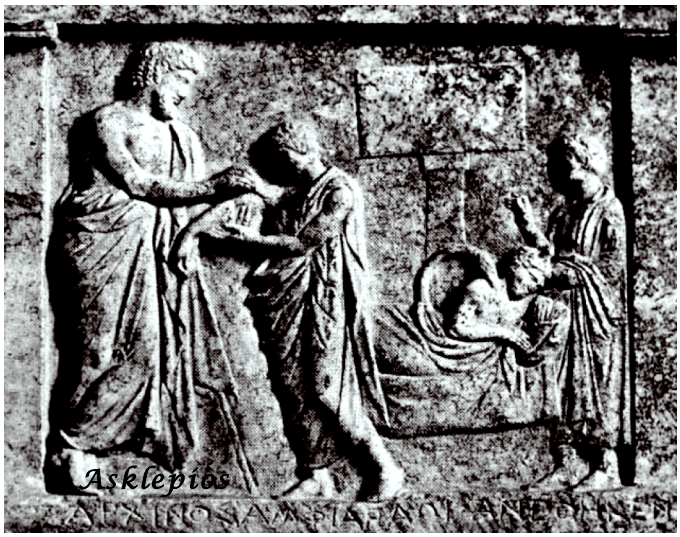
おわりに

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 [6,8]。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