慢性腎不全・骨髄異形成症候群合併症例における鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤の効果と安全性

福井 真二¹ 鳥本 一匡¹ 影林 頼明¹ 森本 勝彦²
山口 惣一² 濱野 一将² 三馬 省二¹
奈良県立奈良病院泌尿器科¹ 同循環器・腎内科²

キーワード：鉄過剰症，経口鉄キレート剤，慢性腎不全，骨髄異形成症候群，血液透析
〈要旨〉

症例は76歳，男性。1995年4月に右腎細胞癌に対して右腎摘除術を受けた後，徐々に腎機能が低下し，2006年2月に血液透析が導入された。前医で維持透析中，右副腎腫瘍およびエリスロポエチン抵抗性貧血が出現し，2008年5月に当科へ紹介された。副腎腫瘍は転移性と考えられた。また，MRI T2強調像で肝は著明な低信号を示し，肝ヘモクロマトーシスが疑われた。血清フェリチン値は2,314 ng/mLと高値で，前医での輸血および鉄剤投与による鉄過剰症が考えられた。右副腎腫瘍摘除術（病理所見：腎細胞癌の転移）後，骨髄生検が行われた。所見は骨髄異形成症候群で，環状鉄芽球の割合が20%であったことから，鉄芽球性不応性貧血と診断された。高齢かつ複数の重篤な合併症のため，免疫抑制療法より輸血療法の安全性が高いと判断し，2008年6月より鉄芽球性不応性貧血による貧血に対しては赤血球濃厚液2単位/週の輸血，鉄過剰症に対しては経口鉄キレート剤（デフェラシロクス：エクジエイド®）投与を開始した。デフェラシロクスは500 mg/日から，血清フェリチン値が減少傾向を示すまで徐々に増量し，血清フェリチンが1,000 ng/mL未満となった時点で減量した。副作用は下痢のみで，整腸剤投与により緩和された。投与開始9か月後の2009年2月には，血清フェリチン値が467 ng/mLまで低下したため，デフェラシロクス投与を中止した。本邦では透析患者への本剤投与の報告はないが，自験例では重篤な副作用もなく9か月以上投与可能であった。透析症例における鉄過剰症に対して，経口鉄キレート剤投与は積極的に試みるべき治療法になると考えられた。

The efficacy and safety of an oral iron chelating agent, deferasirox, for iron overload in a patient with chronic kidney disease and myelodysplastic syndrome

Shinji Fukui¹, Kazumasa Torimoto¹, Yoriaki Kagebayashi¹, Katsuhiko Morimoto², Soichi Yamaguchi², Kazumasa Hamano² and Shoji Samma¹

Department of Urology¹, and Department of Cardiology and Nephrology², Nara Prefectural Nara Hospital

Key words : iron overload, oral iron chelating agent, chronic kidney disease, myelodysplastic syndrome, hemodialysis

〈Abstract〉

A 76-year-old man was introduced to maintenance hemodialysis in February 2006 due to gradually progressed renal failure following right nephrectomy for kidney cancer in 1995. The patient was referred to our department in May 2008 because of a right adrenal tumor associated with erythropoietin-resistant anemia. The adrenal tumor was probably a metastasis from kidney cancer. On magnetic resonance imaging, the liver showed a markedly low intensity on T2-weighted images, suggesting hemochromatosis. In addition, a serum level of ferritin was markedly elevated at 2,314 ng/mL. Iron overload might have been due to excessive intravenous iron administration as well as frequent blood transfusion. Following extirpation of the adrenal tumor, bone marrow biopsy was performed.

三馬 省二 奈良県立奈良病院泌尿器科 〒631-0846 奈良県奈良市平松 1-30-1

Shoji Samma Tel : 0742-46-6001 Fax : 0742-46-6011

〔受付日：2009年3月18日，受理日：2009年7月17日〕

The patient was diagnosed as having myelodysplastic syndrome : ringed sideroblasts comprised 20% of sideroblasts. Considering the physical condition of the patient, periodic blood transfusion was performed to treat anemia. Simultaneously, iron overload was treated with an oral chelating agent, deferasirox, starting in June 2008. The dose of deferasirox was gradually increased from 500 mg daily to the maximum dose of 1,250 mg daily while monitoring serum ferritin levels. Then, the dose was reduced when the serum ferritin level became less than 1,000 ng/mL. The only adverse event of deferasirox was diarrhea, which was well controlled with oral medication. In February 2009, after 9 months of deferasirox administration, the serum ferritin level was 467 ng/mL. Subsequently, administration of deferasirox was ceased. This is the first report in Japan of deferasirox administration to a dialytic patient. This agent would be one of the treatment options for iron overload even in hemodialysis patients.

緒 言

エリスロポエチン製剤の登場により、維持透析患者における腎性貧血の治療は大きく進歩した。しかし、エリスロポエチン抵抗性貧血に対しては、輸血療法が必要となる。また、骨髄不全症候群などの骨髄性貧血に対して、免疫抑制療法などが奏功しない場合や、合併症のため対症療法を行う場合は、長期間の輸血が必要となる。その際、輸血後鉄過剰症による臓器障害が問題となる。2008年、本邦初の経口鉄キレート剤が発売された。今回われわれは、腎性貧血および骨髄性貧血に対する鉄剤投与および輸血により発症した鉄過剰症を合併した血液透析患者に経口鉄キレート剤を使用したので、その有効性と安全性について報告する。

I. 症 例

症例：76歳、男性。

入院目的：右副腎腫瘍，エリスロポエチン抵抗性貧血の精査加療。

既往歴：63歳時、右腎細胞癌（clear cell type, G2, pT2）に対して経腹式右腎摘除術を受けた。

合併症：アルコール性肝硬変。

現病歴：1995年に右腎細胞癌に対し当科で右腎摘除術を受けた後、徐々に腎機能が低下し、2006年2月に維持血液透析療法が導入された。前医に転院1年後のCTで右副腎腫瘍（直径4cm）が認められたが、患者家族と相談のうえ経過観察されていた。1年後のCTで右副腎腫瘍の増大（直径6cm）が認められた。また、前医において週3回のエポエチン β 3,000単位静注にもかかわらず貧血が改善せず、頻回の輸血および鉄剤の投与を余儀なくされ、エリスロポエチン抵抗性貧血と判断された。2008年5月、副腎腫瘍およびエリスロポエチン抵抗性貧血の精査加療目的に当科に紹介された。

血液検査所見：末梢血検査は正球性正色素性貧血を示し、RBCが $263 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hbが8.0 g/dL、Hctが25.0%，MCVが95 fL、MCHが32.5 pgであった。血清生化学検査では、アルコール性肝硬変により総蛋白が5.4 g/dLと低栄養状態であった。また、BUNが78.9 mg/dL、Crが7.35 mg/dLであった。鉄代謝マーカーは、フェリチンが2,314 ng/mL、UIBCが57 $\mu\text{g/dL}$ 、TSATが38.7%であった。ビタミンB₁₂は465 pg/mL（基準値：260～1,050）、アルミニウムは10 $\mu\text{g/L}$ （10以下）と基準範囲内であったが、葉酸は3.1 ng/mL（4.4～13.7）で軽度の低下が認められた。Intact-PTHは54 pg/mLで、二次性副甲状腺機能亢進症は認められなかった。

画像所見：MRIでは右副腎部にT2強調像で不均一な高信号を示す腫瘍が認められた（図1）。また、肝臓はT2強調像で著明な低信号を示し、肝硬変および肝へモクロマトーシスが疑われた（図2）。

鉄剤投与ならびに輸血歴：2007年9月頃よりエリスロポエチン抵抗性貧血が出現し、2008年5月に当科に紹介されるまでの8か月間に、濃厚赤血球68単位の輸血と、総量6,250 mgの鉄剤が静脈内投与されていた。

入院後経過：上部消化管内視鏡検査で肝硬変による食道静脈瘤や出血性病変は認められなかった。さらに、下部消化管内視鏡検査でも出血性病変は認められなかった。エリスロポエチン抵抗性貧血の原因として右副腎腫瘍が疑われたため、2008年5月27日、副腎腫瘍摘除術を施行した。病理組織学的所見は腎癌の副腎転移であった。しかし、術後も貧血は改善せず、頻回の輸血が必要であったため、骨髄生検を施行した。骨髄生検結果は骨髄異形成症候群（MDS）で、環状鉄芽球の割合が20%であったことから、新WHO分類（2000年）に基づき鉄芽球性不応性貧血（MDS-RARS）と診断した。また、腎性貧血および骨髄性貧血に対する鉄剤投与および頻回輸血による鉄過剰症と診断した。高齢であり重篤な合併症を持つことから、MDS-

図 1 腹部 MRI 画像所見 (T2 強調像)
右副腎に、T2 強調像で高信号を示す径 60 mm 大の腫瘍を認める (矢印)。

図 2 腹部 MRI 画像所見 (T2 強調像)
肝臓は T2 強調像で著明な低信号を示し、肝ヘモクロマトーシスが疑われる。また、肝硬変に伴う腹水も認められる。

図 3 臨床経過
(◇：濃厚赤血球 2 単位/週，エリスロポエチン製剤 3,000 単位×3/週
▼：副腎腫瘍摘除術，↓：骨髓生検)

RARS に対して免疫抑制療法や造血幹細胞移植などを行わず、輸血療法が適切であると判断した。エポエチン β 3,000 単位を週 3 回静注投与し、濃厚赤血球 2 単位を週 1 回輸血した。また、鉄過剰症に対して、経口鉄キレート剤（デフェラシロクス）を、2008 年 6 月より 500 mg/日で開始し、1,250 mg/日まで漸次増量した。2008 年 7 月（投与開始 1 か月後）より血清フェリチン値の低下が認められた。血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 未満となった 2008 年 11 月より漸減した。経口鉄キレート剤投与に伴う副作用として下痢が出現したが、経口整腸剤で緩和された。血清フェリチン値の低下に伴い、TIBC は上昇した（図 3）。投与開始後 9 か月、フェリチン 467 ng/mL となり経口鉄キ

レート剤の投与を中止した。今後、血清フェリチン値が 500～1,000 ng/mL に維持されるようデフェラシロクスの再投与の開始時期および投与量を調節していく予定である。

II. 考 察

MDS や再生不良性貧血などの骨髓不全症候群や腎性貧血により、長期間にわたる輸血や鉄剤投与が必要となることがある。それに伴い、鉄過剰症が発生する可能性がある。特発性造血障害調査研究班による輸血後鉄過剰症の診断基準は、総赤血球輸血量 20 単位以上および血清フェリチン 500 ng/mL 以上である¹⁾。自

験例では、2006年に血液透析療法が導入され、近医で維持透析が施行されていた。2007年9月頃より貧血が進行し、慢性的な鉄剤投与および頻回の濃厚赤血球輸血が施行された。以上の背景に加えて、血清フェリチンが2,314 ng/mLと高値であったことから、鉄剤過剰投与に頻回輸血が加わった複合的な鉄過剰症と考えられたが、鉄過剰症に伴う糖尿病、心筋の運動障害、易感染性などの合併症¹⁾は認められなかった。鉄過剰症に対しては鉄キレート剤の投与が必要であるが、特発性造血障害調査研究班は、連続する2回の測定で(2か月以上にわたって)血清フェリチン値が1,000 ng/mL以上、および総赤血球輸血量40単位以上を考慮して鉄キレート剤を開始するとしている¹⁾。同班の疫学調査によると、肝機能障害が認められた症例の90%以上で血清フェリチンが1,000 ng/mL以上であり、血清フェリチン値が上昇すると肝機能障害の頻度が高くなる傾向があった。血清フェリチンが1,000 ng/mL以上で鉄キレート剤の投与を開始するべきとされている¹⁾。しかし、血清フェリチン値はさまざまな病態で高値を示すことから、鉄キレート剤を開始するには総合的な判断が必要である。維持血液透析患者の場合、慢性炎症状態が併存することにより血清フェリチン値の上昇を認めることが多く、鉄過剰状態の判断基準として血清フェリチンの上限を設定することは困難であるとされている。また、維持透析患者での鉄過剰症は血清フェリチンが2,000~10,000 ng/mLの範囲で認められたとの報告²⁾がある。自験例では、当科に紹介されるまでの8か月間で濃厚赤血球68単位の輸血(鉄量として約6,500 mg)および総量6,250 mgの鉄剤静脈内投与が背景にあり、さらに、MRIにおいて肝ヘモクロマトーシスが疑われた。以上より、明らかな鉄過剰状態と判断し、鉄キレート剤の投与を開始した。

従来、鉄キレート剤として注射薬のデフェロキサミンが使用されてきたが、この薬剤は血中半減期が短く、明瞭な治療効果を得るには週5~7日の連日投与が必要となる³⁾。しかし、多くが外来患者であるため、外来受診時もしくは輸血時のみの投与となり、その効果は不十分であった。そこで今回、服用コンプライアンスを考え、経口鉄キレート剤デフェラシロクスの投与を開始した。デフェラシロクスの一般的な投与方法は、20 mg/kgを1日1回、水100 mL以上に懸濁して経口投与し、少なくとも3か月に1回、定期的に血清フェリチン値を測定することにより投与量を調整する。血清フェリチン値が減少傾向を示すまで漸増し(最大30 mg/kg)、血清フェリチン値を500~1,000 ng/mLに維持するように調節、500 ng/mL以下で投

与を中断する。しかし、現在まで維持透析患者への使用報告例がなかったため、自験例では安全性を考慮し、10 mg/kgの少量より投与を開始し、重篤な副作用がないことを確認しながら増量した。鉄キレート剤の副作用として、アナフィラキシーショックや急性腎不全、肝機能障害、胃腸障害、水晶体混濁、聴力障害などがある。本症例では下痢を認めたが、経口整腸剤を投与することで緩和された。また、透析患者に対する使用経験において、本剤の合併症に低カルシウム血症を認めたとする報告⁴⁾がある。その機序として、鉄キレート剤投与により骨に沈着した鉄が除去されることでカルシウムの骨への取り込みが増加し、低カルシウム血症が発症すると考えられている。腎機能が正常な症例と異なり、腎機能障害のある大多数の症例が透析骨症を合併しており、鉄キレート剤投与による骨へのカルシウムの取り込みが増加しやすいことから、低カルシウム血症を発症しやすいとしている。自験例では低カルシウム血症は認められていないが、今後も慎重に経過観察する必要がある。

治療効果判定は、鉄キレート剤投与前後で肝組織生検により肝鉄含有量を比較し、投与後に肝鉄含有量が低下することで治療効果があったと判断される^{5,6)}。自験例では肝生検は行っておらず、また画像診断により肝鉄含有量の変化を定量的に評価することは困難であるが、血清フェリチン値が低下したこと、輸血前Hb値が徐々に上昇したことから治療効果があったと考えられる。MDSや骨髓線維症症例の輸血後鉄過剰症に対し鉄キレート剤を投与し、過剰鉄を除去することで造血能が改善したとする報告⁷⁾がある。そのメカニズムとして、鉄動態の変化⁸⁾、造血臓器への鉄の再分配⁹⁾、細胞内への鉄蓄積に伴うミトコンドリアへのダメージの抑制¹⁰⁾などの説があるが、現在のところ定説はない。

自験例においては、早期に貧血の原因について詳細な検討を行っていれば、鉄過剰症が回避できたと考えられる。腎性貧血治療のガイドライン¹¹⁾に即した適切な貧血管理が望まれる。

結 語

慢性腎不全およびMDSによる貧血症に対する輸血および鉄剤投与により発生した鉄過剰症に対して経口鉄キレート剤を使用したところ、9か月間の投与で血清フェリチン値は2,314 ng/mLから467 ng/mLへ減少した。本邦では透析患者への本剤投与の報告はないが、自験例では重篤な副作用はなく、長期投与が可能

であった。本剤投与は鉄過剰症を合併した透析患者に対しても、第一選択となり得る治療法であると考えられた。

文献

- 1) 小澤敬也：国内における鉄過剰症の診断と治療のガイドライン。Iron overload と鉄キレート療法（堀田知光，押味和夫，大屋敷一馬，小澤敬也，高後 裕，中尾眞二編），p185-189，メディカルレビュー社，東京，2007
- 2) Kamyar KZ, Kouroch KZ, Grace HL : The fascinating but deceptive ferritin : To measure it or not to measure it in chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol 1 : S9-S18, 2006
- 3) 鈴木隆浩：輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法。日本臨牀 66 : 563-568, 2008
- 4) Bushra Y, Peter M, Ursula CB : Hypocalcemia in a dialysis patient treated with deferasirox for iron overload. Am J Kidney Dis 52 : 587-590, 2008
- 5) Shashaty G, Frankewich R, Chakraborti T, Choudary J, Al-Fayoumi S, Kacuba A, Castillo S, Robie-Suh K, Rieves D, Weiss K, Pazdur R : Deferasirox for the treatment of chronic iron overload in transfusional hemosiderosis. Oncology 20 : 1799-1806, 2006
- 6) Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H, Alberti D : Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica 91 : 873-880, 2006
- 7) Di Tucci AA, Murru R, Alberti D, Rabault B, Deplano S, Angelucci E : 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
- 8) Vreugdenhil G, Smeets M, Feelders RA, Van Eijk HG : Iron chelators may enhance erythropoiesis by increasing iron delivery to haematopoietic tissue and erythropoietin response in iron-overloading anaemia. Acta Haematol 89 : 57-60, 1993
- 9) Louache F, Testa U, Pelicci P, Thomopoulos P, Titeux M, Rochant H : Regulation of transferrin receptors in human hematopoietic cell lines. J Biol Chem 259 : 11576-11582, 1984
- 10) Kontoghiorghes GJ, May A : Uptake and intracellular distribution of iron from transferrin and chelators in erythroid cells. Biol Met 3 : 183-187, 1990
- 11) 椿原美治，西 慎一，秋葉 隆，平方秀樹，井関邦敏，窪田 実，栗山 哲，小松康宏，鈴木正司，中井 滋，服部元史，馬場園哲也，平松 信，山本裕康，別所正美，秋澤忠男，日本透析医学会第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ：2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」。透析会誌 41 : 661-716, 2008